

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

**Outcome von Patienten
mit primär metastasierten Nierenzellkarzinomen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Julia Karen Mühlbauer
aus Heidelberg

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Staehler

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Heike Pohla

Priv. Doz. Dr. Axel Kleespies

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Epidemiologie	5
1.2 Einteilung	7
Histologische Klassifikation	7
TNM-Klassifikation	10
1.3 Molekulare Pathogenese	12
Klarzellige Nierenzellkarzinome	12
Nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome	13
1.4 Prognose	14
Risikostratifizierung und Prognosesysteme von lokalisierten und lokal fortgeschrittenen NZK	14
Risikostratifizierung und Prognosesysteme von metastasierten NZK	15
1.5 Therapie	17
Therapie von lokalisierten und lokal fortgeschrittenen NZK	17
Lokale Therapie von metastasierten NZK	19
Systemtherapie von metastasierten NZK	21
1.6 Fragestellung	25
2. Patienten und Methoden	27
2.1 Patienten	27
2.2 Datenerhebung	27
2.3 Statistische Analyse	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	30
Patienten	30
Primärtumor	30
Metastasen	31
Therapie	31
Progression	34
Therapieansprechen	35
Zusammenfassung deskriptive Statistik Gesamtkollektiv	37
3.2 Gesamtüberleben (OS)	44
OS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften	44

OS in Abhängigkeit des Primärtumors	47
OS in Abhängigkeit der Metastasen.....	50
OS in Abhängigkeit der Therapie	54
3.3 Progressionsfreies Überleben (PFS)	65
PFS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften	65
PFS in Abhängigkeit des Primärtumors	67
PFS in Abhängigkeit der Metastasen	70
PFS in Abhängigkeit der Therapie	73
3.4 Multivariatanalyse.....	78
Gesamtüberleben.....	78
Progressionsfreies Überleben	79
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	80
Univariate Analyse	80
Multivariate Analyse	81
Therapieansprechen	81
4. Diskussion	82
4.1 Diskussion der Methoden	83
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	84
Gesamtüberleben.....	84
Progressionsfreies Überleben	113
Ansprechrate	115
4.3 Schlussfolgerung.....	118
5. Zusammenfassung.....	119
6. Anhang	120
6.1 Tabellen	120
6.2 Tabellenverzeichnis.....	130
6.3 Abbildungsverzeichnis	133
6.4 Abkürzungsverzeichnis	134
7. Literaturverzeichnis	136
8. Danksagung	147

1. Einleitung

Bösartige Tumoren der Niere können von verschiedenen Geweben ausgehen. Am häufigsten findet sich im Erwachsenenalter mit einem Anteil von mehr als 80% das früher auch als Hypernephrom oder Grawitz-Tumor bekannte Nierenzellkarzinom (NZK). [1-4]

1.1 Epidemiologie

In Deutschland ist das NZK mit einem Anteil von 3% aller Tumorerkrankungen insgesamt eine eher seltene Tumorerkrankung. Betrachtet man allerdings nur die urologischen Tumorentitäten, so liegt es nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom an dritter Stelle bezüglich der Prävalenz. [4] Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren bei Männern und bei 71 Jahren bei Frauen, wobei Männer mit einem Verhältnis von 1,5:1 häufiger erkranken als Frauen. [1, 4]

In den Jahren 2000 – 2010 stieg die absolute Neuerkrankungszahl sowohl bei Männern als auch bei Frauen in Deutschland an. Bei Männern ist ein Anstieg von 7.837 im Jahr 2000 auf 8.951 im Jahr 2010 zu verzeichnen. Bei Frauen stieg in diesem Zeitraum die Zahl der Neuerkrankungen von 4.900 auf 5.566 an. Im Jahr 2010 entspricht dies einer rohen Erkrankungsrate von 22,3/100.000 bei Männern und 13,4/100.000 bei Frauen. [4]

Diese steigende Inzidenz ist jedoch vermutlich nicht alleine auf eine real zunehmende Neuerkrankungszahl zurückzuführen, sondern auch auf deutliche diagnostische Fortschritte in den letzten zwei Jahrzehnten, vor allem bedingt durch den Einsatz und der zunehmenden Qualität der bildgebenden Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie. [1] Diese Vermutung lässt sich durch die Tatsache stützen, dass insbesondere die Anzahl der zufällig entdeckten, kleinen Tumoren in den letzten Jahren zugenommen hat und die klinische Diagnosestellung durch die klassische Symptomtrias des NZK aus Hämaturie, Flankenschmerzen und einem palpablen Tumor heutzutage nur noch auf einen kleinen Teil der Patienten zutrifft. [1] Inzwischen werden mehr als 50% aller NZK zufällig bei Durchführung einer Bildgebung der Patienten aus anderen medizinischen Gründen entdeckt. [5]

Im internationalen Vergleich liegt Deutschland sowohl bei Männern als auch bei Frauen bezüglich der Inzidenz des NZK an vierter Stelle. Die höchsten Neuerkrankungszahlen sind im Jahre 2010 bei Männern in Tschechien, den USA und Frankreich, bei Frauen in Tschechien, den USA und Finnland beobachtet worden. [4]

In den Jahren 2000-2010 blieb die absolute Anzahl der Sterbefälle der Patienten in Deutschland mit NZK pro Jahr mit einer Anzahl von 3.000 Männern pro Jahr und etwas mehr als 2.000 Frauen pro Jahr relativ konstant. Im Jahr 2010 konnten in Deutschland bei Männern 3.096, bei Frauen 2.151 Sterbefälle verzeichnet werden. Dies entspricht einer rohen Sterberate von 7,7/100.000 bei Männern und 5,2/100.000 bei Frauen. [4]

Derzeit versterben mehr als 20% der Patienten mit einem NZK innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung (5-Jahres-Überlebensrate bei Männern 77%, bei Frauen 75%). [4] Damit war das NZK im Jahr 2010 in Deutschland für Frauen der tödlichste aller Tumoren, die ihren Ursprung im Harntrakt haben, für Männer nach Prostata- und dem Harnblasentumoren der dritttödlichste. [4]

Trotz steigender Inzidenzen von NZK in frühen Stadien, weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits 20-30% der Patienten Metastasen auf, weitere 20-50% der Patienten metastasierten im Verlauf ihrer Erkrankung. [1, 3, 6-8] Das Vorliegen bzw. die Entwicklung von Metastasen reduziert die Prognose der Patienten dramatisch – zwei Jahre nach Diagnosestellung einer Metastasierung leben nur noch 10-20% der Patienten. [1, 7, 9]

1.2 Einteilung

NZK lassen sich nach verschiedenen Kriterien einteilen. Zum einen können verschiedene histologische Subtypen des NZK unterschieden werden, zum anderen kann man das NZK nach seiner anatomischen Ausbreitung klassifizieren.

Histologische Klassifikation

Basierend auf zytologisch-histologischen Charakteristika, Ursprungszellen und genetischen Anomalien können primär von der Niere ausgehende Tumoren in verschiedene Kategorien eingeteilt werden. [1, 10] Unterschieden werden dabei familiäre, Nierenzell-, metanephrische, gemischt mesenchymale und epitheliale, nephroblastische neuroendokrine und andere Tumoren. [10] Im Erwachsenenalter überwiegt dabei das von den Zellen des Nierentubulus ausgehende Nierenzellkarzinom, welches wiederum in verschiedene Subtypen aufgeteilt werden kann. [1]

Innerhalb der NZK am häufigsten, und deshalb auch oft als konventionelles NZK bezeichnet, ist das klarzellige NZK. Es geht von den Zellen des proximalen Tubulus aus und ist meistens unilokulär im Bereich des Nierenkortex lokalisiert. [1, 10] In 4 % der Fälle tritt es multifokal, in 0,5 – 3% bilateral auf. [1, 10] Meist umgeben von einer Pseudokapsel, kann es mit Durchmessern von bis zu über 15 cm sehr groß werden. [1] Makroskopisch stellt sich die Schnittfläche des Tumors bunt dar. Von goldgelb über beige und weißlich, kann sie sich bis hin zu braun und schwarz präsentieren. [1] Dieses bunte Schnittbild ist unter anderem bedingt durch Nekrosen, zystische Degenerationen, Einblutungen, Kalzifikationen sowie Ossifikationen, die bei dieser Tumorentität auftreten können. [1, 10] Mikroskopisch und namensgebend stellen sich die Tumorzellen klar dar, bedingt durch das Herauslösen des Zytoplasmas durch die üblichen histologischen Präparationsmethoden. Das histologische architektonische Muster kann sich azinär, tubulär, zystisch oder solide darstellen. Das Ausbilden eines Tumorzapfens in die abgehenden Venen ist möglich. [1]

Am zweithäufigsten und ebenfalls ausgehend von den Zellen des proximalen Tubulus ist das papilläre NZK. Dieser Typ ist häufiger multifokal (in 39% der Fälle) und bilateral (in 4% der Fälle) als andere Nierentumoren. [1, 10] Umgeben von einer dicken Pseudokapsel, ist es oft an einem Pol gelegen und auf die Nierenrinde begrenzt. Einblutungen, Nekrosen und zystische Degenerationen im Tumor sind häufig. [1, 10] Makroskopisch stellt sich das papilläre NZK blass bis gelb dar.

Mikroskopisch dominiert eine namensgebende papilläre oder tubulo-papilläre Architektur. Auf Grundlage der morphologischen Befunde werden ein Typ 1 und ein Typ 2 unterschieden. Typ-1-Tumoren weisen kleine Zellen mit spärlichem Zytoplasma und kleinen Zellkernen auf, Typ-2-Tumoren sind charakterisiert durch größere, eosinophile Zellen und größere Kerne. [1]

5% der NZK sind, ausgehend von Zellen zwischen den Sammelrohren, von chromophober Charakteristik. Dieser Typ hat vergleichsweise eine bessere Prognose, da er selten metastasiert. [2] Makroskopisch stellt sich der Tumor meist gut umschrieben mit einer beige bis hellbraunen Schnittfläche dar. [1, 10] Nekrosen und Einblutungen kommen in der Regel nicht vor. Mikroskopisch zeigt sich meist eine solide Architektur. In den stark unterschiedlich großen Tumorzellen zeigen sich zytoplasmatische Mikrovesikel. [1]

Das Sammelrohr-Karzinom ist eine sehr seltene Entität des NZK. Lokalisiert ist dieser klinisch aggressiv verlaufende Typ meist zentral im Nierenmarkbereich. [1, 10] Makroskopisch stellt er sich weiß-grau, manchmal zystisch, dar. [1, 10] Einblutungen in den Tumor oder Nekrosen sind untypisch. Mikroskopisch zeigen sich tubuläre, manchmal auch papilläre Strukturen. [1]

Weitere, seltene Entitäten innerhalb der Nierenzellkarzinome sind die multilokulären klarzelligen NZK, die medullären NZK, die Xp11-Translokation-assoziierten NZK, die Neuroblastom-assoziierten NZK, die muzinösen, tubulären und spindelzelligen NZK sowie die unklassifizierten NZK. [10]

Aus allen Formen des NZK können sarkomatoid entartete NZK entstehen. [10] Diese Entartung ist Ausdruck besonders aggressiven Tumorverhaltens und allgemein mit einer schlechteren Prognose verbunden, unter anderem auch da diese mit einer relativ hohen Inzidenz von primären Lungen- und Knochenmetastasen bei Diagnosestellung assoziiert sind. [1, 2, 11, 12] Mikroskopisch präsentieren sich bei sarkomatoid entarteten NZK pleomorphe, spindelförmige Zellen. [12]

Histologische Klassifikation der Nierenzellkarzinome

Typ	Häufigkeit
Klarzellig	75%
Multilokulär zystisch	selten
Papillär Typ 1	5%
Typ 2	10%
Chromophob	5%
Sammelrohr	<1%
Medullär	selten
Xp11 Translokation	selten
Nach Neuroblastom	selten
Muzinös, tubulär, spindelzellig	selten
Unklassifiziert	4-6%

Tabelle 1: Pathohistologische Klassifikation der NZK; nach [1, 2, 10]

TNM-Klassifikation

Die anatomische Ausbreitung des NZK wird heutzutage nach den Kriterien des TNM-Systems der UICC (Union for International Cancer Control) klassifiziert. [2] Ausgehend von der T-, N- und M-Situation lassen sich nach der UICC vier Stadien des NZK unterscheiden. Stadium I bzw. II entspricht einem Tumorstadium T1 bzw. T2 ohne das Vorhandensein von regionären Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Stadium III beschreibt einen T3-Tumor ohne regionäre Lymphknoten- oder Fernmetastasen bzw. Tumoren im Stadium T1 bis T3 bei nicht mehr als einer Lymphknotenmetastase. Alle weiteren, fortgeschritteneren Tumoren werden dem Stadium IV zugeordnet. [13]

Stadieneinteilung der UICC

UICC-Stadium	TNM		
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung der UICC der Nierenzellkarzinome; nach [13]

TNM-Klassifikation

T: Primärtumor		N: Regionäre Lymphknoten		M: Fernmetastasen	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar	NX	Regionäre LK nicht beurteilbar	MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor	N0	keine regionären LK	M0	Keine Fernmetastasen
T1	Tumor auf Niere begrenzt, ≤7cm	N1	1 regionärer LK	M1	Fernmetastasen
T1a	≤4cm	N2	≥1 regionärer LK		
T1b	>4-7cm				
T2	Tumor auf Niere begrenzt, >7cm				
T2a	>7-10cm				
T2b	>10cm				
T3	Ausbreitung in größere Venen oder direkte Infiltration von perirenalem Gewebe				
T3a	Ausbreitung in die Nierenvene oder Infiltration des perirenen und/oder peripelvinen Fettgewebes				
T3b	Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells				
T3c	Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells				
T4	Infiltration über Gerota-Faszie hinaus oder kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere				

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Nierenzellkarzinome; LK: Lymphknoten-Metastase; nach [13]

1.3 Molekulare Pathogenese

Bei den verschiedenen Subtypen des NZK lassen sich verschiedene Alterationen auf molekularer Ebene beobachten. Das Wissen um diese genetischen Veränderungen, die mit der Entstehung der jeweiligen Tumortypen zusammenhängen und das Verhalten der Tumorzellen kontrollieren, ist heutzutage besonders relevant, da sie nicht nur diagnostische und prognostische Relevanz haben, sondern auch die Grundlage neuer medikamentöser Therapiemöglichkeiten darstellen. [8, 14]

Klarzellige Nierenzellkarzinome

Genetisch lässt sich bei sporadisch auftretenden klarzelligen NZK typischerweise der Verlust oder die Inaktivierung des kurzen Arms von Chromosom 3 (3p) nachweisen. [2, 15] Veränderungen am von-Hippel-Lindau-Gen (3p 25-26) finden sich sowohl bei etwa 60% und damit einem Großteil der sporadisch auftretenden NZK, als auch bei hereditären klarzelligen NZK im Rahmen der autosomal-dominant vererbten Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL). [1, 2] Neben dem klarzelligen NZK sind Angiome der Retina, Hämangioblastome des ZNS, Phäochromozytome und Pankreaskarzinome die häufigsten Tumormanifestationen im Rahmen dieses Syndroms. Mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 49 Jahren bei Diagnose erkranken die Patienten deutlich früher und die NZK sind häufig multifokal und bilateral. [2]

Das Produkt des VHL-Gens, das VHL-Protein, fungiert als Tumorsuppressor. Normalerweise verhindert es die Expression verschiedener Hypoxie induzierter Gene. Kommt es zu einer Inaktivierung des VHL-Proteins, führt dies zu einem Wegfall des Abbaus von HIF- α (Hypoxie-induzierter Faktor) und damit zur - durch HIF- α vermittelten - Überexpression von Proteinen wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und PDGF (Platelet Derived Growth Factor), die für verschiedene Zellprozesse, wie der Angiogenese und dem Zellwachstum, verantwortlich sind. Die Tumor- und Endothelzellen verhalten sich dadurch unter normalen Bedingungen so, als ob sie hypoxisch wären und proliferieren übermäßig. [1]

Neben dem Wegfall des physiologischen Abbaus von HIF- α durch VHL-Alteration gibt es in NZK eine weitere Signalkaskade, die unter anderem in klarzelligen NZK für erhöhte Spiegel von HIF- α verantwortlich ist: Die in NZK übermäßig aktive mTOR Signalkaskade.

mTOR ist eine Serin-Threonin-Kinase, die über die PI3K/Akt/mTOR-Signalkaskade den Zellmetabolismus, das Zellwachstum, die Proliferation und die Angiogenese

reguliert. [2, 8, 16] Durch Bindung von extrazellulären Wachstumsfaktoren an spezifische Rezeptoren an der Zelloberfläche kommt es zur Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), die durch Phosphorylierung die Akt-Kinase aktiviert. Durch Akt wiederum wird die mTOR-Kinase aktiviert. mTOR führt zur Translation verschiedener Schlüsselproteine wie c-Myc und HIF, die für die Angiogenese, Proliferation und Apoptosehemmung der Tumorzelle zuständig sind. [2, 16]

Nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome

Bei den anderen histologischen Subtypen finden sich Alterationen am VHL-Gen viel seltener als bei klarzelligen NZK. [17] Außerdem wird bei den papillären Subtypen eine geringere VEGF-Expression beobachtet. [17]

Beim sporadisch auftretenden papillären NZK werden typischerweise Allelduplikaturen an Chromosom 7 und 17 gefunden oder bei männlichen Patienten der Verlust des Y-Chromosoms. [2, 15] Außerdem findet sich das papilläre NZK in verschiedenen hereditären Erkrankungen. [1] Das papilläre NZK Typ 1 kommt im Rahmen des seltenen autosomal-vererbten hereditären papillären NZK vor. Als ursächliches Gen wurde das MET-Protoonkogen auf Chromosom 7 identifiziert (7q31), das bei diesen Patienten überexprimiert wird. [2, 15] Eine Mutation der MET Tyrosin-Kinase wird außerdem bei 5 – 8% der sporadischen papillären NZK gefunden. [15] Das papilläre NZK Typ 2 findet man neben kutanen und uterinen Leiomyomen gehäuft bei Patienten mit einem hereditären Leiomyomatosis-NZK-Syndrom. [1, 2] Das ursächliche Gen, das für eine Fumarathydratase im Tumorzyklus kodiert, wurde auf Chromosom 1 identifiziert. [2] Diese papillären NZK sind die aggressivsten unter den familiären Typen. Seltener entwickeln Patienten mit diesem Syndrom auch Sammelrohr- oder klarzellige NZK. [1]

Sporadisch auftretende chromophobe NZK weisen sehr häufig Monosomien verschiedener Chromosomen auf. [2, 15] Zudem treten sie gehäuft im Rahmen des seltenen autosomal-dominant vererbten Birt-Hogg-Dubé-Syndroms (BHD-Syndrom) auf. Patienten mit diesem Syndrom leiden unter Tumoren der Haarfollikel im Gesicht- und Halsbereich. Außerdem können neben den chromophoben NZK auch Onkozytome der Niere oder klarzellige oder papilläre NZK gehäuft vorkommen. [1, 2] Sind chromophobe Nierenzellkarzinome mit dem BHD-Syndrom assoziiert, so konnte bei diesen eine Dysregulation der mTOR Signalkaskade beobachtet werden. [17]

1.4 Prognose

Da NZK einen sehr unterschiedlichen Verlauf nehmen können, werden verschiedene Kriterien herangezogen, um den Verlauf der Erkrankung und damit die individuelle Prognose des Patienten besser abschätzen zu können. [7] Die verschiedenen Kriterien können in anatomische, histologische, klinische und molekulare Faktoren untergliedert werden. [5]

Die anatomischen Faktoren werden durch die TNM-Klassifikation wiedergespiegelt und stellen die zuverlässigste prognostische Information dar. [5, 13]

Zu den histologischen Prognosefaktoren zählen das Grading, der histologische Subtyp, das Vorliegen einer sarkomatoiden Komponente, die mikrovaskuläre Invasion, eine vorhandene Tumornekrose und der Einbruch in das Nierenbecken. [1, 5, 18, 19]

Wie der Allgemeinzustand, die Symptomatik und Kachexie eines Patienten werden auch verschiedene Laborwerte bei Diagnosestellung zu den klinischen Faktoren mit prognostischer Wertigkeit gezählt. Diese klinischen Parameter finden vor allem Bedeutung in der Risikobewertung von Patienten mit metastasierten NZK. [6, 19-23]

Zu den molekularen Markern gehören beispielsweise Proliferations- oder Apoptosemarker und Wachstumsfaktoren, welche heute jedoch aufgrund meist nicht ausreichender Evaluierung nicht in der Routinediagnostik eingesetzt werden. [1, 5, 24]

Risikostratifizierung und Prognosesysteme von lokalisierten und lokal fortgeschrittenen NZK

Basierend auf den oben genannten Parametern wurden verschiedene integrierte Staging-Systeme und Normogramme entwickelt.

Als Beispiel für ein integriertes Staging-System, das vor allem als Prognosemodell für lokalisierte NZK Anwendung findet, kann hier der UISS-Score (University of California Los Angeles Integrated Staging System Score) genannt werden, der die TNM-Klassifikation, das Fuhrmann Grading und den ECOG-Performance Status (Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status) als Prognoseparameter miteinbezieht. [5, 25]

Für die Abschätzung der NZK-spezifischen Mortalität nach primärer Nephrektomie steht das Karakiewicz'sche Normogramm zur Verfügung. Dies basiert auf den Parametern Patientenalter, Vorliegen und Art der Symptomatik bei Diagnosestellung, maximaler Tumorgroße, assoziiertem T-Stadium und Vorliegen von Metastasen. [26]

Weiterhin stehen für klarzellige NZK der SSIGN-Score (Stage Size Grade Necrosis Score) der Mayo Clinic und eine modifizierte Version des SSIGN-Scores, der Leibovich-Score, zur Voraussage des Outcomes nach primärer Nephrektomie zur Verfügung. [5, 27, 28] Der SSIGN-Score schließt die Faktoren TNM-Klassifikation, Tumorgröße, Kerngrading und eine vorhandene Tumornekrose ein. [27] Im Leibovich-Score sind das Tumorstadium, die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und die Tumornekrose integriert. [28]

Risikostratifizierung und Prognosesysteme von metastasierten NZK

Der Risikoscore des Memorial Sloan Kettering Cancer Center nach R. Motzer (MSKCC)

In der Ära der medikamentösen Therapie des metastasierten NZK mit Zytokinen war der von Motzer et al. entwickelte Risikoscore des MSKCC das Prognosemodell mit der größten Bedeutung für die Risikostratifizierung von metastasierten Patienten. [1, 20, 22] Motzer et al. identifizierten anhand einer retrospektiven Analyse von sechs prospektiven klinischen Studien des MSKCC fünf Risikofaktoren (RF), um die Patienten in drei unterschiedliche Risikogruppen aufzuteilen. Das Patientenkollektiv umfasste 463 Patienten mit fortgeschrittenen NZK, die Interferon-alpha als Erstlinien-Systemtherapie erhielten. Als RF wurden ein niedriger Karnofsky Performance Status (KPS < 80%), eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH > 1,5 x obere Normgrenze), ein niedriges Serum-Hämoglobin (Hb < untere Normgrenze), ein erhöhtes korrigiertes Calcium (Ca > 10 mg/dL) und eine Zeitspanne von Erstdiagnose bis Therapiebeginn mit Interferon weniger als ein Jahr bestimmt. Patienten mit keinem der RF wurden der Gruppe mit niedrigem Risiko, Patienten mit ein oder zwei RF der Gruppe mit intermediärem Risiko und Patienten mit drei oder mehr RF der Gruppe mit hohem Risiko zugeteilt. Das mittlere Überleben mit keinem der RF betrug 30, mit einem oder zwei RF 14 und mit drei oder mehr RF 5 Monate. [20]

Der Risikoscore des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium nach D. Heng (IMDC)

Nach Einführung der Target-Therapeutika, untersuchten Heng et al. erneut prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben in der Target-Therapie-Ära. Grundlage der Studie war ein Patientengut von 645 Patienten der IMDC, die zwischen August 2004 und Juli 2008 eine Target-Therapie erhielten. Es konnte festgestellt werden, dass vier der fünf RF des MSKCC – Hb < untere Normgrenze,

korrigiertes Serum-Ca > obere Normgrenze, KPS < 80% und eine Zeitspanne von Erstdiagnose bis Therapie < 1 Jahr – unabhängige Prognosefaktoren für ein kurzes Überleben waren. Zudem konnten zwei weitere unabhängige ungünstige Prognosefaktoren identifiziert werden: Neutrophilen- und Thrombozyten-Zahlen über der oberen Normgrenze. Wie bei Heng et al. wurden die Patienten mit keinem RF der Gruppe mit niedrigem Risiko, Patienten mit ein oder zwei RF der Gruppe mit intermediärem Risiko und Patienten mit drei oder mehr RF der Gruppe mit hohem Risiko zugeteilt. Bei den Patienten mit keinem der RF wurde das mittlere Gesamtüberleben während des Beobachtungszeitraums von 47 Monaten nicht erreicht. Patienten mit einem oder zwei RF hatten ein mittleres Überleben von 27 Monaten und Patienten mit drei oder mehr von 8,8 Monaten. [21]

Kriterien für Risikogruppeneinteilung

MSKCC-Kriterien (Immuntherapie-Ära)		IMDC-Kriterien (Target-Therapie-Ära)	
KPS	<80%	KPS	<80%
Zeit von Diagnose bis Therapie	<1 Jahr	Zeit von Diagnose bis Therapie	<1 Jahr
Hämoglobin	<Norm	Hämoglobin	<Norm
Kalzium	>Norm	Kalzium	>Norm
LDH	>1,5 x Norm	Neutrophile Granulozyten	>Norm
		Thrombozyten	>Norm

Tabelle 4: MSKCC- und IMDC-Kriterien für Risikogruppeneinteilung; KPS: Karnofsky-Performance-Status; LDH: Laktatdehydrogenase; modifiziert nach [29]

Vergleich des mittleren Gesamtüberlebens

Risikogruppe	MSKCC-Kriterien (2002)	IMDC-Kriterien (2009)
Niedrig (0 RF)	30 Monate	> 47 Monate
Intermediär (1-2 RF)	14 Monate	27 Monate
Hoch (≥ 3 RF)	5 Monate	8,8 Monate

Tabelle 5: Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der MSKCC- und IMDC-Kriterien; RF: Risikofaktoren; modifiziert nach [29]

1.5 Therapie

Therapie von lokalisierten und lokal fortgeschrittenen NZK

Operative Therapie

Für lokalisierte (T1-2, N0, M0) und lokal fortgeschrittene NZK (T3-4, N0, M0) ist die operative Entfernung des Tumors durch partielle oder komplette Nephrektomie die Therapie der ersten Wahl. [5, 30]

Lange Zeit galt die radikale Tumornephrektomie, bei der die tumortragende Niere vollständig entfernt wird, als Therapiestandard für alle Nierentumoreingriffe. [2, 31] Die Resektion erfolgt dabei außerhalb der Gerota-Faszie, inklusive der ipsilateralen Nebenniere und dem anhaftenden Peritoneum mit einer frühen Ligatur der Nierengefäße. [2, 31] Heutzutage ist die Indikation jedoch durch zunehmende Erfahrungen mit organerhaltenen Tumorresektionen, die zweifelhafte Stellung der Mitentfernung der Nebenniere und der Lymphknoten auf Tumoren > 7 cm sowie Tumoren, die sich aufgrund ihrer anatomischen Lage nicht für eine organerhaltene Resektion eignen, und bei vorliegendem synchronen Befall von Nebenniere oder Lymphknoten oder vorhandenem Tumorthrombus begrenzt worden. [2]

Mit der Grundvoraussetzung der technischen Realisierbarkeit hat sich die organerhaltende Nierentumorresektion aus verschiedenen Gründen im letzten Jahrzehnt in der elektiven Indikationsstellung bei T1-Tumoren durchgesetzt. Diese Gründe umfassen sowohl die Tatsache, dass heutzutage zunehmend kleine Nierentumoren entdeckt werden und so der Verlust an funktionellem Nierengewebe nicht gerechtfertigt scheint, als auch, dass die Patienten nach kompletter Entfernung der Niere ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen wie Niereninsuffizienz, Proteinurie und kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen. [2, 5, 31] Bis vor wenigen Jahren galt die elektive Indikation nur für T1a-Tumoren (bis 4 cm), inzwischen wurde sie jedoch auf T1b-Tumoren (bis 7 cm) erweitert, da auch bei diesen Patienten gleichwertige Überlebenszeiten bei gleichzeitig besserer Nierenfunktion im Langzeitverlauf verglichen mit radikal chirurgischen Verfahren gezeigt werden konnten. [2, 5, 31] Neben dieser elektiven Indikation für T1-Tumoren besteht bei vorliegender Einzelniere, bilateralen Tumoren, Niereninsuffizienz und hereditären Tumoren mit bekannter Multifokalität und Rezidivrisiko die absolute Indikation zur organerhaltenen Tumorresektion. [2]

Bei Patienten mit lokalisierten NZK und klinisch nicht vorliegendem Anhalt für Lymphknotenmetastasen gibt es keine Belege für ein Überlebensbenefit bei Mitentfernung der Lymphknoten. Bei klinisch vergrößerten Lymphknoten kann bei diesen Patienten eine Lymphadenektomie zu Staging-Zwecken durchgeführt werden.

[5]

Falls bildgebend kein Anhalt für eine Beteiligung der Nebenniere besteht, wird heutzutage die Nebenniere nicht mehr routinemäßig mitentfernt. [5]

Bei 4 – 10% der Patienten mit NZK liegen venöse Tumorthromben vor. Dabei können sich die Thromben bis in den rechten Vorhof erstrecken. Präoperativ sollte die Ausdehnung mittels spezieller Bildgebung abgeklärt werden. Prinzipiell sind alle Größen und Varianten von Tumorthromben operabel und sollten vollständig mitentfernt werden, wobei abhängig vom Befund verschiedene Vorgehensweisen und ggf. ein interdisziplinäres Vorgehen indiziert sein kann. [1, 2]

Alternative Ansätze zur operativen Therapie

Als Alternativen zur operativen Therapie stehen derzeit die Tumor-Embolisation, die aktive Überwachung des Patienten und ablativ Verfahren zur Verfügung.

Eine Embolisation des Tumors bringt keinen Vorteil vor geplanter operativer Therapie, kann aber bei symptomatischen Patienten, die nicht kräftig genug für einen operativen Ansatz sind, in palliativer Indikation durchgeführt werden. [5]

Bei älteren, komorbiden Patienten mit zufällig entdeckten, kleinen NZK kann die aktive Überwachung als Therapiealternative angeboten werden. Dabei wird die Größe des Tumors durch regelmäßige Bildgebungen überwacht und erst bei Größenzunahme des Tumors interveniert. Bei diesen Patienten sollte vor Einschluss in die aktive Überwachung eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. [5]

Unter ablativen Verfahren werden die perkutane Radiofrequenzablation, die laparoskopische oder perkutane Kryoablation und andere derzeit noch experimentelle Verfahren zusammengefasst. Die Indikationen für solche Verfahren sind ältere und komorbide Patienten, Patienten mit einer genetischen Prädisposition multiple Nierentumoren zu entwickeln und Patienten mit bilateralen Tumoren oder mit Einzelniere und einem hohen Risiko des Nierenfunktionsverlustes nach organerhaltender Tumorentfernung. [5]

Lokale Therapie von metastasierten NZK

Zytoreduktive Nephrektomie bei metastasierten NZK

Die zytoreduktive Nephrektomie, also die Entfernung der tumortragenden Niere bei vorliegenden Metastasen, kann als kurativer Ansatz angesehen werden, wenn die gesamte Tumorlast eines Patienten entfernt werden kann. [5] Dies gilt für Patienten mit solitären oder wenigen Metastasen, die simultan oder konsekutiv entfernt werden. [2, 5] Für metastasierte Patienten, bei denen keine komplette Entfernung der Tumorlast realisierbar ist, ist die zytoreduktive Nephrektomie ein palliativer Ansatz und eine zusätzliche medikamentöse Therapie ist notwendig. [5] In der Ära der Immuntherapie, also vor Entwicklung der zielgerichteten Systemtherapie, stellte die Entfernung der tumortragenden Niere trotzdem eine etablierte Therapieoption für solche Patienten dar, da gezeigt werden konnte, dass diese für diese Patienten mit einem Überlebensvorteil verbunden war. [5, 8, 32-34] Ergebnisse aktueller Studien aus der Target-Therapie-Ära deuten trotz abnehmender Raten der zytoreduktiven Nephrektomien auf einen immer noch bestehenden Nutzen für solche Patienten hin, wobei angemerkt werden muss, dass derzeit nur retrospektive Analysen vorliegen. [5, 8, 14, 35-38] Die Durchführung einer Nephrektomie wird aktuell für ausgewählte Patienten mit gutem Allgemeinzustand, großen Primärtumoren und geringer Metastasenlast empfohlen und vermag nur einen geringen bzw. keinen Nutzen für Patienten mit einem erwarteten Überleben von >12 Monaten sowie mit vier oder mehr der IMDC-Risikofaktoren aufzuweisen. [5, 14, 38]

Lokale Therapie von vorliegenden Metastasen

In absteigender Häufigkeit finden sich beim Nierenzellkarzinom Lungen-, Knochen-Lymphknoten-, Leber-, Nebennieren- und Hirnmetastasen. [39] Generell können Metastasen des NZK in allen anatomischen Regionen auftreten. [40] Beispiele für seltenere Metastasenlokalisationen sind das Pankreas, die Haut oder die Schilddrüse. [2, 40] Sowohl bei synchron als auch bei metachron auftretenden Metastasen sollte die komplette chirurgische Sanierung angestrebt werden. [5, 11] Aktuelle Studien zeigen nicht nur ein Überlebensvorteil für chirurgisch sanierte Patienten, sondern zusätzlich eine verbesserte lokale Symptomkontrolle sowie eine mögliche Verzögerung oder das Absetzen einer Systemtherapie und der damit verbundenen Toxizität. [11] Neben der chirurgischen Sanierung steht für Hirn- und Knochenmetastasen die Radiotherapie als mögliche sinnvolle Therapieoption zur

Verfügung. [5, 11] Bei Hirnmetastasen umfasst dies sowohl die Ganzhirnbestrahlung, als auch stereotaktische Radiochirurgie oder eine Kombination beider Verfahren. [41-43] Für Knochenmetastasen stehen konventionelle wie auch stereotaktische Radiotherapieverfahren zur Verfügung. [11] Außerdem sollten Radiotherapieverfahren bei inkompletter chirurgischer Resektion angeschlossen bzw. bei nicht durchführbarer Resektion von symptomatischen ossären Metastasen in palliativer Absicht eingesetzt werden. [1] Falls an ossäre Metastasen angrenzende Weichteilmetastasen symptomatisch werden, stellt dies eine Indikation für die Mitbestrahlung des Weichteilanteils der Metastase dar. [1]

Es muss jedoch angemerkt werden, dass nicht bei allen Patienten mit metastasierten NZK die Durchführung einer kompletten chirurgischen Sanierung der Metastasen möglich ist. Liegen beispielsweise bei Patienten Metastasen in mehr als einem Organ vor – und dies ist bei fast 40% der metastasierten NZK-Patienten der Fall [39] – so kann bei weniger als 15% eine komplette chirurgische Resektion durchgeführt werden. [44] Neben der Anzahl der Organmanifestationen spielt für die Selektion von geeigneten Patienten, die einer kompletten lokalen chirurgischen Therapie zugeführt werden können, außerdem der individuelle Krankheitsverlauf, die chirurgische Resektabilität und der anatomisch mögliche chirurgische Zugang eine Rolle. [11] Ebenso muss ein ausreichender Allgemeinzustand des Patienten vorhanden sein und die Risiken des operativen Eingriffs müssen in einem vertretbaren Verhältnis zum potenziellen Benefit für den Patienten stehen. [2]

Systemtherapie von metastasierten NZK

Da sich das NZK weitgehend chemo-, hormon- und radiorefraktär verhält, etablierten sich vor mehr als 20 Jahren verschiedene Immuntherapien als Mittel der Wahl für metastasierte NZK. [5, 8, 45] Eingesetzt wurden die Zytokine Interleukin-2 (IL-2) und Interferon-alpha (IFN- α). [8, 45] Vor 10 Jahren wurden diese jedoch durch zielgerichtete Target-Therapeutika abgelöst und der Einsatz der IFN- α -Monotherapie und hochdosiertem, intravenös appliziertem IL-2 sollte heutzutage nur noch in ausgewählten Fällen durchgeführt werden. [5, 8, 45, 46]

Target-Therapeutika

Basierend auf dem besseren Verständnis der molekularen Pathogenese des NZK wurden Ansätze für ein gezieltes Eingreifen in die Proliferation des Tumors identifiziert. Es stehen verschiedene Wirkstoffe mit verschiedenen Angriffspunkten zur Verfügung. Derzeit sind in den USA und in Europa sieben verschiedene Target-Therapeutika zugelassen: Die VEGF-Inhibitoren Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib und Bevacizumab (plus IFN- α) und die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus. [5, 8, 45]

VEGF-Inhibitoren:

Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib und Axitinib sind oral verfügbare Tyrosinkinase-Inhibitoren, die mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) und teilweise auch intrazelluläre Tyrosinkinasen (TK) in verschiedenen zellulären Signalkaskaden hemmen. Solche RTK sind beispielsweise VEGF- und PDGF-Rezeptoren (VEGFR und PDGFR). [16, 47] Dadurch wird die übermäßige Stimulation von Tumor- und Endothelzellen gebremst. [1] Verursacht wird diese übermäßige Stimulation durch erhöhte Konzentrationen von Wachstumsfaktoren wie VEGF und PDGF, die über den HIF- α -Weg in NZK verstärkt exprimiert werden. [1]

Sunitinib wird standardmäßig in einer Dosierung von 50 mg/Tag für vier Wochen verabreicht, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause. [31] Bei starken Nebenwirkungen sollte die Dosis auf 37,5 mg reduziert bzw. die Therapiepausen verlängert werden. Sunitinib greift an verschiedenen VEGFR-Isoformen an und hemmt den PDGFR. Durch die Hemmung verschiedener Rezeptortyrosinkinasen wie VEGFR 1-3, PDGFR- α und - β , KIT und FLT3 blockiert es zelluläre Informationswege zugunsten der Zellproliferation auf mehreren Ebenen. [2, 8]

Sorafenib wird in einer Standarddosierung von 2 x 400 mg täglich verabreicht. Bei stärkeren Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion auf 2 x 200 mg möglich. [31] Zum einen wird durch Sorafenib die intrazelluläre Raf-Kinase gehemmt, die normalerweise beim Andocken von Wachstumsfaktoren an die Zelloberfläche über Ras aktiviert wird und über eine weitere Signalkaskade zu Angiogenese und Zellteilung führt. [1, 8] Zum anderen werden durch Sorafenib die Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR-2 und PDGFR- β gehemmt und dadurch die Stimulation der Endothelzellen von außen durch Wachstumsfaktoren unterbrochen. [1, 8]

Die Standarddosierung von Pazopanib beträgt 800 mg täglich. [31] Pazopanib greift an mehreren Rezeptoren (VEGFR 1-3, PDGFR- α und - β , KIT) an und entfaltet dadurch eine ähnliche Wirkweise wie Sunitinib oder Sorafenib.

Axitinib wird in einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich verabreicht. Bei akzeptabler Toxizität ist eine Dosissteigerung auf 10 mg zweimal täglich möglich. Es wirkt über eine Hemmung der VEGF-Rezeptoren 1–3 und entfaltet dadurch ebenfalls eine ähnliche Wirkungsweise wie o.g. TKI.

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen VEGF, der alle 2 Wochen in einer Dosierung von 10 mg/kgKG in Kombination mit 9 Mio. I.E. IFN- α s.c. dreimal wöchentlich appliziert werden sollte. [2, 8] Bevacizumab bindet zirkulierenden VEGF, neutralisiert diesen dadurch und verhindert dessen Signaltransduktion. [2, 8]

mTOR-Inhibitoren:

Temsirolimus und Everolimus sind Inhibitoren der in NZK überaktiven PI3K/Akt/mTOR-Signalkaskade. Sie binden intrazelluläres FKBP12 und hemmen dadurch selektiv den mTOR1-Komplex, der sonst die Transkription von HIF-1 α induziert. [16] Dadurch bremsen sie letztendlich ebenso wie die VEGF-Inhibitoren die Stimulation von Tumor- und Endothelzellen zu Proliferation, Wachstum und Angiogenese. [8]

Temsirolimus wird mit einer Dosierung von 25 mg wöchentlich intravenös verabreicht. [31] Everolimus ist oral verfügbar und wird in einer Dosierung von 10 mg täglich appliziert. [2]

Sequenztherapie

Abhängig vom individuellen Risikoprofil der Patienten liegen Therapiealgorithmen vor, die vorgeben, welche Target-Therapeutika als Erstlinientherapie eingesetzt werden sollten und welche alternativen Zweit- und Drittlinientherapien zur Verfügung stehen, wenn es zu einer Progression unter Erstlinientherapie kommt oder diese beispielsweise aufgrund der Nebenwirkungen abgebrochen werden muss. [5, 47, 48]

Klarzellige NZK

Für alle klarzelligen NZK werden in der Erstlinientherapie die VEGF-Inhibitoren Sunitinib, Pazopanib oder alternativ Bevacizumab in Kombination mit IFN- α empfohlen. Für Hochrisiko-Patienten kann alternativ Temsirolimus eingesetzt werden. [5, 8] In der Zweitlinientherapie nach initialem Einsatz von VEGF-Inhibitoren konnte in aktuellen Phase-III-Studien zu Nivolumab, einem anti-PD-1(programmed death-1)-Antikörper, und zu Cabozantinib, einem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Nivolumab) und des progressionsfreien Überlebens (Cabozantinib) im Vergleich mit dem bisher leitliniengerechten mTOR-Inhibitor Everolimus gezeigt werden. [49, 50] Aufgrund der derzeit noch ausstehenden endgültigen Ergebnisse bezüglich des Einflusses auf das Gesamtüberleben durch Cabozantinib, wird aktuell vor allem Nivolumab als beste Alternative in der Zweitlinientherapie nach initialem Einsatz von VEGF-gezielter Therapie empfohlen. [51] Als weitere Alternative steht in der Zweitlinientherapie Axitinib zur Verfügung. [5, 52] Auch in der Drittlinie wird aktuell nach vorangehender VEGF-gezielter Therapie der Einsatz von Nivolumab, alternativ Cabozantinib, Axitinib oder Everolimus, empfohlen. [51] Für weitere Therapielinien werden zuvor nicht eingesetzte Target-Therapeutika, bevorzugt aber wiederum Nivolumab oder Cabozantinib, empfohlen. [51]

Nicht-klarzellige NZK

Aktuell werden für nicht-klarzellige NZK der VEGF-Inhibitor Sunitinib und alternativ die mTOR-Inhibitoren Everolimus und Temsirolimus als Therapieoptionen in der Erstlinie für diese Patientengruppe empfohlen. [5] Für die Zweit- und weitere Therapielinien gibt es aktuell keine spezifischen Empfehlungen bezüglich eines Wirkstoffes. [5]

Sequenztherapie in der Systemtherapie

NZK-Subtyp	Klarzellig		Nicht-klarzellig
MSKCC Risikoprofil	Niedrig, intermediär und hoch	Hoch	Alle
Erstlinie	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN- α	Temsirolimus	Sunitinib Everolimus Temsirolimus
Zweitlinie	Nach VEGFR: Nivolumab Cabozantinib Axitinib Everolimus Nach Zytokinen: Sorafenib Axitinib Pazopanib	Jedes Target-Therapeutikum	Jedes Target-Therapeutikum
Drittlinie	Nach VEGFR: Nivolumab Cabozantinib Axitinib Everolimus Nach mTOR: Sorafenib		
Folgende Linien	Andere		

Tabelle 6: Empfehlungen zur Systemtherapie bei fortgeschrittenen NZK; IFN: Interferon; VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptor gezielte Therapie; mTOR: mammalian Target Of Rapamycin gezielte Therapie; modifiziert nach [5, 51]

1.6 Fragestellung

In dieser Arbeit sollte retrospektiv das Outcome von Patienten mit primär metastasierten Nierenzellkarzinomen, die im Zeitraum von September 2005 bis Juli 2015 im Klinikum Großhadern behandelt wurden, evaluiert und relevante Einflussfaktoren auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben identifiziert werden.

Folgende Variablen wurden auf ihren Einfluss getestet:

- Alter bei Erstdiagnose
- Geschlecht
- Karnofsky Performance Status bei Erstdiagnose
- Initiales MSKCC-Risikoprofil
- Initiales IMDC-Risikoprofil
- Tumorphistologie
- Sarkomatoide Differenzierung
- Tumornekrose
- Kerngrad
- pT-Stadium
- Durchmesser des Primärtumors
- Anzahl der Metastasen
- Von der Metastasierung betroffene Organe
- Organspezifische Metastasen (Lunge, Leber, Knochen, Hirn, supradiaphragmale und retroperitoneale LK, Pleura)
- Symptomatik der Metastasen
- Nephrektomie
- Metastasektomie
- Systemtherapie
- Cyberknife
- Bestrahlung

Zusätzlich sollte innerhalb der operativen und medikamentösen Therapien Subgruppenanalysen der unterschiedlichen Patientengruppen durchgeführt und auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapieoptionen getestet werden.

Innerhalb der nephrektomierten Patienten wurde auf Unterschiede zwischen primär und verzögert durchgeführten Nephrektomien getestet, innerhalb der metastasektomierten auf Unterschiede zwischen pulmonalen und extrapulmonalen Metastasektomien und innerhalb der Systemtherapie auf Unterschiede zwischen den beiden Substanzklassen Tyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren sowie auf Unterschiede zwischen den am häufigsten eingesetzten Substanzen innerhalb der TKI.

Das Outcome wurde mittels des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS), des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des besten lokalen Ergebnisses (Best Overall Response, OR) des Primärtumors und der Metastasen erfasst.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Aus allen Patienten der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern wurden 168 Patienten selektiert, die im Zeitraum von September 2005 bis Januar 2014 im Klinikum selbst oder in einem externen Klinikum die Diagnose eines primär metastasierten Nierenzellkarzinoms erhalten hatten. Als Einschlusskriterium galt das histologisch oder bildmorphologisch gesicherte Vorliegen einer primären Metastasierung, d.h. das Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose. Spezifische Ausschlusskriterien gab es nicht.

2.2 Datenerhebung

Die Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden retrospektiv den Patientenakten und Mikrofilmen des medizinischen Zentralarchivs des Klinikums und den Akten einer laufenden Studie (FLIPPER-Studie) der urologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums in Großhadern entnommen. [53]

Das Follow-Up der Patienten wurde teilweise mittels Ambulanzakten der urologischen Poliklinik, in denen die Nachsorge dokumentiert wurde, teilweise mittels Daten des Tumorregisters München und teilweise durch telefonische und schriftliche Abfrage der weiterbehandelnden Haus- und Fachärzte erhoben. Der Zeitraum des Follow-Up erstreckte sich bis Juli 2015.

Erfasst wurden dabei patientenbezogene Parameter, wie das Geschlecht, das Alter und der Karnofsky Performance Status zum Diagnosezeitpunkt. Außerdem wurden verschiedene prätherapeutische Laborparameter (Hb, LDH, Serum-Ca, Thrombozyten, absolute Neutrophile) erhoben und daraus das jeweilige MSKCC- und IMDC-Risikoprofil der Patienten zum Diagnosezeitpunkt bestimmt. Als Normwerte für die Laborparameter wurden dabei die zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellen Normwerte des Klinikums Großhadern herangezogen. Fehlende Laborwerte wurden bei der Bestimmung der Risikoscores nicht berücksichtigt.

Zudem wurden tumor- und metastasenbezogene Faktoren erhoben, wie die Histologie des Nierenzellkarzinoms, das Vorliegen einer sarkomatoiden Differenzierung und einer Tumornekrose, das pT-Stadium, das histologische

Grading, der Durchmesser des Primärtumors und die Anzahl, Lokalisation (Lunge, Leber, Knochen, retroperitoneale LK, supradiaphragmale LK, Pleura, andere Lokalisation) und Symptomatik der Metastasen sowie die von der Metastasierung betroffenen Organe zum Diagnosezeitpunkt, wobei retroperitoneale und supradiaphragmale LK separat gewertet wurden.

Zusätzlich wurden Daten zur Therapie und deren Verlauf erhoben. Dazu gehörten die Zeitspanne bis zur Therapieeinleitung sowie die Art der Therapie. Es wurde zwischen operativer Therapie, medikamentöser Therapie und weiteren Therapieansätzen wie der Cyberknife-Radiochirurgie und der Bestrahlung unterschieden. Innerhalb der operativen Therapie wurden zum einen Informationen zur Therapie des Primärtumors mittels partieller oder kompletter Nephrektomie und deren Zeitpunkt im Therapieablauf, zum anderen zur Therapie der Metastasen durch Metastasektomie erhoben. Innerhalb der Systemtherapie wurde zwischen den Substanzgruppen, sowie zwischen den einzelnen Substanzen und ihren Dosierungen innerhalb der Erst-, Zweit-, Drittlinie und folgenden Therapielinien unterschieden.

Ferner wurde der Zeitpunkt und die Lokalisation der Progression unter Therapie festgestellt und das beste erreichte Therapieansprechen des Tumors bzw. der Metastasen beurteilt. Dabei wurde das Fortschreiten der Tumor- bzw. Metastasenlast um $>30\%$ als Progression der Erkrankung (Progressive Disease, PD) und eine Abnahme von $\geq 20\%$ als partielle Remission (Partial Remission, PR) bezeichnet. Als stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) wurden Veränderungen zwischen einer Abnahme um weniger als 20% und einer Zunahme um nicht mehr als 30% betrachtet. Eine vollständig reduzierte Tumor- bzw. Metastasenlast wurde entweder als komplette Remission (Complete Remission, CR), wenn sie durch Systemtherapie erreicht wurde, und als nicht nachweisbare Erkrankung (No Evidence of Disease, NED), wenn sie durch operative Resektion erreicht werden konnte, gewertet. Konnten an unterschiedlichen Lokalisationen der Metastasen ein unterschiedliches Ansprechen beobachtet werden, so wurde dies als gemischtes Ansprechen (Mixed Response, MR) beurteilt.

2.3 Statistische Analyse

Die Daten wurden mittels Microsoft Excel für Mac 2011 erfasst. Die statistischen Analysen erfolgten durch das Statistikprogramm SPSS Version 23 von IBM.

Zur deskriptiven Beschreibung des Kollektivs wurden absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen herangezogen. Die relativen Häufigkeits- und Prozentangaben beziehen sich dabei ausschließlich auf Patienten, bei denen die Parameter erhoben werden konnten. Zum Vergleich der einzelnen Subgruppen wurden Kreuztabellen sowie der Chi-Quadrat-Test verwendet. Das Gesamtüberleben der Patienten (OS, Overall Survival) wurde berechnet als die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Tod der Patienten oder Zeitpunkt des letzten Follow-Up, falls die Patienten während des Beobachtungszeitraums nicht verstorben waren. Analog wurde das progressionsfreie Überleben (PFS, Progression Free Survival) als Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und systemischer Progression berechnet oder Zeitpunkt des letzten Follow-Up, falls während des Beobachtungszeitraums kein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt werden konnte.

Der Einfluss der verschiedenen Parameter auf das OS und PFS wurde zunächst univariat mittels Log-Rank getestet und mittels Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung gebracht. Das Signifikanzniveau (α) wurde dabei auf 5% festgelegt und die Einflussfaktoren als signifikant bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner war als 0,05. Kontinuierliche Variablen wurden anhand ihres Medians in zwei Gruppen unterteilt.

Zur Überprüfung der Abhängigkeitsstruktur der einzelnen Parameter wurden zusätzlich multivariate Analysen mittels Cox-Regression für OS und PFS durchgeführt. Dabei wurden nur solche Faktoren in die Multivariatanalyse aufgenommen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben gezeigt hatten ($p < 0,05$). Um möglichst das gesamte Kollektiv zu berücksichtigen, wurden zusätzlich die histopathologischen Faktoren (pT-Stadium, Histologie, Grading und sarkomatoide Entartung), die fast ausschließlich für nephrektomierte Patienten erhoben worden waren, zur Berücksichtigung der nicht nephrektomierten Patienten nicht integriert. Auch Subgruppenanalysen der verschiedenen Therapiemodalitäten innerhalb der Systemtherapie-, Nephrektomie- und der Metastasektomie-Patienten wurden bei der Auswahl der beteiligten Faktoren der Multivariatanalysen nicht berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Patienten

Das mediane Erkrankungsalter der 168 in die Analyse eingeschlossenen Patienten lag bei 64,7 Lebensjahren (Range 35,3 – 85,0).

109 der Patienten waren Männer (64,9%) und 59 Frauen (35,1%). Dies entspricht einer Geschlechterverteilung von fast 2:1.

Der Allgemeinzustand bei Erstdiagnose wurde anhand des Karnofsky Performance Status (KPS) erfasst, wobei der Median bei 90% lag (Range 60 – 100%).

Anhand der Prognosekriterien des MSKCC-Risikoscores konnten 126 (77,8%) der Patienten der mittleren und 36 (22,2%) Patienten der hohen Risikogruppe zugeteilt werden. Nach den Kriterien des IMDC-Risikoscores konnten 100 (61,7%) Patienten der Gruppe mit mittleren und 62 (38,3%) Patienten der Gruppe mit hohem Risiko zugeordnet werden. Es gab innerhalb des Patientenkollektivs keine Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil nach MSKCC bzw. IMDC.

Primärtumor

Unter den 161 Tumoren (95,8%), bei denen die Histologie verfügbar war, war das klarzellige Nierenzellkarzinom mit einem Anteil von 77,6% (n=125) am häufigsten vertreten. Am zweithäufigsten konnte bei 14,9% (n=24) eine papilläre Histologie beobachtet werden. 2,5% (n=4) wiesen Ductus-Bellini-NZK auf, 1,2% (n=2) chromophobe NZK. 3,7% (n=6) der NZK konnten keiner der o.g. Histologien zugeordnet werden. Zusammengefasst machten alle nicht-klarzelligen NZK 22,4% (n=36) der Tumoren aus.

Die weitere Begutachtung ergab eine sarkomatoide Komponente der Primärtumoren bei 15,0% (n=23), eine Tumornekrose konnte bei 49,3% (n=75) nachgewiesen werden.

41,3% (n=62) der NZK waren gut oder mäßig differenziert (G1 – G2), 58,7% (n=88) gering oder undifferenziert (G3 – G4).

Hinsichtlich der Tumorausdehnung konnte bei 94 (66,2%), und damit bei ungefähr 2/3 der Patienten, ein organüberschreitender Tumor im Operations-Präparat gefunden werden (pT3 – pT4), bei den restlichen 48 Patienten (33,8%) blieb der Tumor auf die Niere begrenzt (pT1 – pT2).

Der mediane primäre Tumordurchmesser lag bei 7,4 cm (Range 1,1 – 22,4 cm, Standardabweichung 3,9).

Eine Biopsie des Primärtumors wurde bei 17 (10,1%) der Patienten durchgeführt, wobei 8 (47,1%) dieser 17 Patienten im Verlauf eine Nephrektomie erhielten und 9 (52,9%) nicht nephrektomiert wurden.

Metastasen

Die mediane Metastasenanzahl lag bei 5 Metastasen (Range 1 – 103, Standardabweichung 26,1), wobei im Median 2 Organe von der Metastasierung betroffen waren (Range 1 – 6, Standardabweichung 1,3).

Am häufigsten fanden sich im Patientenkollektiv Metastasen in den retroperitonealen Lymphknoten (53,6%, n=90) sowie Lungenmetastasen (52,4%, n=88). 31,0% (n=52) waren supradiaphragmal nodal metastasiert, 27,4% (n=46) wiesen Knochen-, 14,9% (n=25) Leber-, 6,0% (n=10) Pleura- und 5,4% (n=9) Hirnmetastasen auf. 28,0% (n=47) der Patienten hatten zusätzlich oder ausschließlich in anderen als o.g. Organen Metastasen, die in einer Gruppe zusammengefasst wurden. Am häufigsten in dieser Gruppe waren ipsi- oder kontralaterale Nebennieren- (n=26), Weichteil- (n=13) und Pankreasmetastasen (n=6) vertreten.

Bei pulmonaler Metastasierung lag die mediane Anzahl bei 25 Metastasen, bei zerebralen oder pleuralen Metastasen bei 3 Metastasen, bei hepatischer oder ossärer Metastasierung bei 2 Metastasen, bei anderen Metastasen bei einer Metastase.

Bei etwa einem Drittel der Patienten (33,9%, n=57) waren die Metastasen symptomatisch, bei den restlichen Patienten (66,1%, n=111) verursachten die Metastasen keine Beschwerden. Symptomatisch zeigten sich dabei vor allem Knochen-, Lungen- und zerebrale Metastasen.

Bei 40 Patienten (23,8%) wurden Biopsien der Metastasen vorgenommen.

Therapie

Die mediane Dauer von der Diagnosestellung bis zur Einleitung einer Therapie betrug im vorliegenden Patientenkollektiv 0,5 Monate (Standardabweichung 0,8, Range 0,0 – 6,6).

Operative Therapie

Nephrektomie

Von den 168 Patienten wurden 143 (85,1%) einer Nephrektomie unterzogen, 25 (14,9%) erhielten keine Nephrektomie. Bei 132 (92,3%) der 143 und damit dem Großteil der nephrektomierten Patienten wurde die Operation als primärer Therapieansatz durchgeführt. Nur 11 (7,7%) der Nephrektomien wurden verzögert, also nach initialer Systemtherapie, durchgeführt.

Zur operativen Tumorentfernung wurde bei 80,1% der Patienten im untersuchten Kollektiv die tumorbefallene Niere komplett entfernt (n=113), bei den restlichen 19,9% konnte organerhaltend partiell nephrektomiert werden (n=28). Dabei wurden 76,1% der kompletten Nephrektomien bei pT3 – pT4 – Tumoren durchgeführt und nur 23,9% der komplett entfernten Nieren wiesen pT1 – pT2 – Tumoren auf. Unter den Tumoren, die nierenerhaltend operativ entfernt werden konnten, waren 71,4% pT1 – pT2 – Tumoren und 28,6% pT3 – pT4 – Tumoren.

Bei 127 Patienten (95,5%) wurde dabei offen chirurgisch operiert, nur 6 Patienten (4,5%) wurden einer laparoskopischen Tumorentfernung unterzogen. Bei den restlichen 10 operierten Patienten lagen keine Angaben zum chirurgischen Ansatz vor. Die mediane Operationsdauer betrug 135 Minuten (Range 55 – 390, Standardabweichung 75,4), der mediane intraoperative Blutverlust lag bei 400 ml (Range 0 – 10.000, Standardabweichung 1.283,8). Der mediane Kreatininwert lag präoperativ bei 1,1 mg/dl (Range 0,6 – 2,4, Standardabweichung 0,3), postoperativ bei 1,3 mg/dl (Range 0,6 – 3,1, Standardabweichung 0,5).

Lymphadenektomie und Adrenalektomie

Bei 76 (45,5%) der Nephrektomien wurde simultan eine Lymphadenektomie durchgeführt, bei 43 (25,7%) eine simultane Entfernung der ipsilateralen Nebenniere.

Metastasektomie

Bei 52 (31,0%) der Patienten wurde eine chirurgische Resektion der Metastasen durchgeführt. Am häufigsten wurden dabei in 38,5% (n=20) der Metastasektomien pulmonale Metastasen reseziert, gefolgt von Lymphknoten- (n=17, 32,7%), Knochen- (n=12, 23,1%) und Lebermetastasen-Resektionen (n=5, 9,6%). Außerdem wurden im vorliegenden Kollektiv operative Entfernungen von Pankreas-, Nebennieren-, Hirn-,

Haut-, Schilddrüsen-, Hoden- und Weichteil-Metastasen sowie Lokalrezidiven vollzogen.

Systemtherapie

Erstlinie

Insgesamt 123 (80,9%) Patienten erhielten eine Systemtherapie. Mit Abstand am häufigsten wurden als Firstline-Therapie dabei Tyrosinkinase-Inhibitoren eingesetzt (n=108, 87,8%). Darunter wiederum mit deutlichem Abstand am häufigsten vertreten war Sunitinib (n=79, 64,2%), gefolgt von Pazopanib (n=20, 16,3%) und Sorafenib (n=9, 7,3%). Lediglich 7 Patienten (5,7%) erhielten in der Firstline einen mTOR-Inhibitor, davon 6 Temsirolimus (4,9%). Nur ein Patient erhielt Everolimus als Firstline (0,8%). Weitere 8 Patienten (6,5%) erhielten eine andere medikamentöse Therapie als TKI oder mTOR-I, darunter u.a. ein Patient IFN- α / Bevacizumab.

Sunitinib wurde dabei meist in einer Dosierung von 50 mg/ Tag eingesetzt (n=74). Drei Patienten erhielten 37,5 mg, zwei Patienten 25 mg Sunitinib täglich. Sorafenib wurde in fast allen Fällen in einer Dosierung von 2 mal 400 mg täglich dosiert, lediglich ein Patient erhielt die doppelte Dosis. Bei Pazopanib erhielten die Patienten meist 800 mg pro Tag (n=17), zwei erhielten 400 mg, einer 200 mg am Tag. Bei den mTOR-I erhielten alle Patienten jeweils die Standarddosierungen (Temsirolimus 25 mg/Woche, Everolimus 10 mg/Tag).

Zweitlinie

Fast die Hälfte (n=59) der 123 Patienten mit Systemtherapie, und damit mehr als ein Drittel des Gesamtkollektivs (35,1%), erhielten zusätzlich zur Erstlinien- eine Zweitlinientherapie. In mehr als zwei Drittel der Fälle wurden hierbei TKI eingesetzt (n=41), knapp ein Viertel der Patienten erhielten einen mTOR-I (n=14) und lediglich 4 Patienten eine andere medikamentöse Therapie. Das unter den TKI am häufigsten eingesetzte Medikament war Sorafenib (n=22), gefolgt von Sunitinib (n=11), Axitinib (n=4) und Pazopanib (n=4). Als mTOR-I wurde im vorhandenen Kollektiv in der Zweitlinie ausschließlich Everolimus eingesetzt (n=14).

Drittlinie

Weiterhin erhielten 19 Patienten eine dritte Linie in der Systemtherapie, wobei wiederum die TKI am häufigsten vertreten waren (n=16). Jeweils 5 Patienten erhielten Sunitinib bzw. Sorafenib, je 3 Patienten Axitinib bzw. Pazopanib. Zwei

Patienten erhielten einen mTOR-I in der dritten Therapielinie. Hierbei kam, wie auch in der Zweitlinie, ausschließlich Everolimus zum Einsatz. Lediglich ein Patient erhielt eine andere medikamentöse Therapie.

Weitere Therapielinien

Weitere Therapielinien wurden bei nur 5 Patienten durchgeführt, wobei ausschließlich TKI zum Einsatz kamen (Pazopanib n=3, Sunitinib n=1, Sorafenib n=1).

Cyberknife

Bei 20,4% (n=31) der Patienten wurden Metastasen mit Hilfe der Cyberknife-Radiochirurgie (CK) behandelt. Angewandt wurde das CK am häufigsten bei Gehirn- sowie spinalen Metastasen (n=18, 58%), am zweithäufigsten bei Knochenmetastasen (n=8, 25,8%). Außerdem kam es bei retroperitonealen und supradiaphragmalen Lymphknoten-, Nebennieren- und Lungenmetastasen sowie bei Lokalrezidiven zum Einsatz.

Bestrahlung

Eine Bestrahlung der Metastasen wurde im Verlauf bei 30,7% (n=47) der Patienten vorgenommen. Eingesetzt wurde sie vor allem bei ossären Metastasen, teilweise inklusive betroffenem Weichteilgewebe (n=29, 61,7% der Bestrahlungen). Außerdem wurden Hirn- und spinale, Lymphknoten-, Weichteil-Metastasen sowie Lokalrezidive einer Bestrahlung unterzogen.

Progression

Bei 129 (76,8%) der Patienten konnte während des Beobachtungszeitraums eine Progression der Erkrankung verzeichnet werden. Beobachtet werden konnte der erste Progress dabei in 41,9% der Fälle (n=54) und damit am häufigsten in der Lunge, gefolgt von je knapp einem Drittel der Fälle, in denen eine nodale (31,8%, n=41) oder ossäre (29,5%, n=38) Progression auftrat. Bei 15,5% (n=20) schritt die Erkrankung in der Leber fort, in 10,1% (n=13) im Gehirn, in 9,1% (n=12) lokal und in 1,6% (n=2) pleural. 28,7% (n=37) der Patienten wiesen zusätzlich oder ausschließlich einen ersten Progress der Erkrankung in anderen als o.g. Organen auf.

Therapieansprechen

Primärtumor

Das beste Therapieansprechen des Primärtumors konnte nur bei Patienten mit verzögerter oder nicht durchgeführter Nephrektomie beurteilt werden. Die Ansprechrate lag bei 21,4%, wobei bei keinem Patienten eine komplette Remission erreicht werden konnte. In 71,4% konnte eine Stabilisierung des Tumors, bei 7,1% konnte zu keinem Zeitpunkt ein objektivierbares Ansprechen oder eine Stabilisierung des Tumors erzielt werden (PD).

Therapieansprechen des Primärtumors bei Patienten ohne Nephrektomie

Bei den 25 Patienten, bei denen keine Nephrektomie durchgeführt wurde, konnte in 4 Fällen eine PR, in 12 Fällen eine SD und in einem Fall nur eine PD als bestes Therapieansprechen des Primarius erreicht werden. In 8 Fällen konnte keine Angabe zum besten Therapieansprechen des Primärtumors gemacht werden. Begründet war dies entweder durch fehlende Follow-Ups oder dadurch, dass die Patienten nach Diagnosestellung zu schnell verstorben sind, um eine Aussage über das Verhalten des Tumors zu machen.

Best OR Primärtumor	Patienten [n]	Prozente [%]
PR	4	23,5
SD	12	70,6
PD	1	5,9

Tabelle 7: Bestes Therapieansprechen des Primärtumors bei Patienten ohne Nephrektomie; Best OR = Best Overall Response (Bestes Therapieansprechen); PR = Partial Remission (Partielle Remission); SD = Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (Progressive Erkrankung).

Therapieansprechen des Primärtumors bei Patienten mit verzögerter Nephrektomie

In der Gruppe der 11 verzögert nephrektomierten Patienten konnte bei 2 Patienten eine PR, bei 8 eine SD und bei einem eine PD als bestes Ansprechen des Primarius vor Durchführung der Nephrektomie erzielt werden.

Best OR Primärtumor	Patienten [n]	Prozente [%]
PR	2	18,2
SD	8	72,7
PD	1	9,1

Tabelle 8: Bestes Therapieansprechen des Primärtumors bei Patienten mit verzögerter Nephrektomie; Best OR = Best Overall Response (Bestes Therapieansprechen); PR = Partial Remission (Partielle Remission); SD = Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (Progressive Erkrankung).

Metastasen

Die Ansprechrate der Metastasen lag innerhalb des Gesamtkollektivs bei 22,2%, wobei bei 5 Patienten (3,4%) eine komplette und bei 28 Patienten (18,8%) eine partielle Remission erreicht werden konnte. Bei weiteren 27 Patienten (18,1%) konnte eine nicht mehr nachweisbare Erkrankung (NED) erzielt werden, wobei diese definitionsgemäß durch operative Entfernung erreicht und deshalb nicht in der o.g. Ansprechrate berücksichtigt wurde. Bei 4 Patienten wurde ein gemischtes Ansprechen (2,7%), bei 42 eine Stabilisierung (28,2%) und bei 43 (28,9%) eine Progression als bestes Therapieansprechen festgestellt.

Zusammenfassung deskriptive Statistik Gesamtkollektiv

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Gesamtzahl		168	
Alter	Mittelwert	63,17	
	Median	64,71	
	Standardabweichung	11,40	
	Range	35,33 – 84,95	
Geschlecht	m	109	64,9
	w	59	35,1
KPS [%]	Median	90	
	Range	60 – 100	
MSKCC	Intermediär	126	77,8
	Hoch	36	22,2
IMDC	Intermediär	100	61,7
	Hoch	62	38,3

Tabelle 9: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs; KPS: Karnofsky-Performance-Status; MSKCC: Risikogruppen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center [20]; IMDC: Risikogruppen des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [21]

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Histologie	Klarzellig	125	77,6
	Papillär	24	14,9
	Chromophob	2	1,2
	Ductus-Bellini	4	2,5
	Andere	6	3,7
Sarkomatoide Komponente	ja	23	15,0
	nein	130	85,0
Tumornekrose	ja	75	49,3
	nein	77	50,7
Kerngrad	G1 – G2	62	41,3
	G3 – G4	88	58,7
pT-Stadium	pT1 – pT2	48	33,8
	pT3 – pT4	94	66,2
Tumordurchmesser [cm]	Mittelwert	8,07	
	Median	7,40	
	Standardabweichung	3,88	
	Range	1,1 – 22,4	
Biopsie Niere	ja	17	10,1
	nein	151	89,9

Tabelle 10: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung)

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Metastasenanzahl	Mittelwert	20,98	
	Median	5,00	
	Standardabweichung	26,06	
	Range	1 – 103	
Organe mit Metastasen	Mittelwert	2,18	
	Median	2,00	
	Standardabweichung	1,33	
	Range	1 – 6	
Lungenmetastasen	ja	88	52,4
	nein	80	47,6
Lebermetastasen	ja	25	14,9
	nein	143	85,1
Knochenmetastasen	ja	46	27,4
	nein	122	72,6
Hirnmetastasen	ja	9	5,4
	nein	159	94,6
LK retroperitoneal	ja	90	53,6
	nein	78	46,4
LK supradiaphragmal	ja	52	31,0
	nein	116	69,0
Pleurametastasen	ja	10	6,0
	nein	158	94,0
Andere Organe mit Metastasen	ja	47	28,0
	nein	121	72,0
Symptomatische Metastasen	ja	57	33,9
	nein	111	66,1
Biopsie Metastasen	ja	40	23,8
	nein	128	76,2

Tabelle 11: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung); LK: Lymphknoten-Metastasen

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Zeitspanne bis Therapieeinleitung [Monate]	Mittelwert	0,77	
	Median	0,54	
	Standardabweichung	0,81	
	Range	0,00 – 6,61	
Therapieansatz	Primäre Nx	132	78,6
	Verzögerte Nx	11	6,5
	Keine Nx	25	14,9
OP-Technik	cNx	113	80,1
	pNx	28	19,9
OP-Zugang	Offen	127	95,5
	Laparoskopisch	6	4,5
OP-Dauer [min]	Mittelwert	157,02	
	Median	135,00	
	Standardabweichung	75,38	
	Range	55 – 390	
Intraoperativer Blutverlust [ml]	Mittelwert	845,62	
	Median	400,00	
	Standardabweichung	1.283,81	
	Range	0 – 10.000	
Kreatinin präoperativ [mg/dl]	Mittelwert	1,11	
	Median	1,10	
	Standardabweichung	0,33	
	Range	0,6 – 2,4	
Kreatinin präoperativ [mg/dl]	Mittelwert	1,43	
	Median	1,30	
	Standardabweichung	0,50	
	Range	0,6 – 3,1	

Tabelle 12: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung); Nx: Nephrektomie; cNx: komplette Nephrektomie; pNx: partielle Nephrektomie; OP: Operation

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Lymphadenektomie	Ja	76	45,5
	nein	91	54,5
Adrenalektomie	ja	43	25,7
	nein	124	74,3
Metastasektomie	pulmonal	20	13,0
	extrapulmonal	32	20,8
	keine	102	66,2

Tabelle 13: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung)

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Erstlinie (n=123, 80,9%)	Sunitinib	79	64,2
	Sorafenib	9	7,3
	Pazopanib	20	16,3
	Everolimus	6	4,9
	Temsirolimus	1	0,8
	Andere	8	6,5
Zweitlinie (n=59, 35,1%)	Sorafenib	22	37,3
	Sunitinib	11	18,6
	Axitinib	4	6,8
	Pazopanib	4	6,8
	Everolimus	14	23,7
	Andere	4	6,8
Drittlinie (n=19, 11,3%)	Sunitinib	5	26,3
	Sorafenib	5	26,3
	Axitinib	3	15,8
	Pazopanib	3	15,8
	Everolimus	2	10,5
	Andere	1	5,3
Viertlinie (n=5, 3,0%)	Pazopanib	3	60,0
	Sunitinib	1	20,0
	Sorafenib	1	20,0
Fünftlinie (n=1, 0,6%)	Pazopanib	1	100,0
Cyberknife	ja	31	20,4
	nein	121	79,6
Bestrahlung	ja	47	30,7
	nein	106	69,3

Tabelle 14: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung)

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Best OR Primärtumor	PR	6	21,4
	SD	20	71,4
	PD	2	7,1
Best OR Metastasen	CR	5	3,4
	NED	27	18,1
	PR	28	18,8
	SD	42	28,2
	MR	4	2,7
	PD	43	28,9
Progression (n=129, 76,8%)	PD Lunge	54	41,9
	PD LK	41	31,8
	PD Knochen	38	29,5
	PD Leber	20	15,5
	PD Hirn	13	10,1
	PD Lokal	12	9,3
	PD Pleura	2	1,6
	PD Andere	3	2,7

Tabelle 15: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung); Best OR = Best Overall Response (Bestes Therapieansprechen); PR = Partial Remission (Partielle Remission); SD = Stable Disease (Stabile Erkrankung); MR = Mixed Response (Gemischtes Ansprechen); PD = Progressive Disease (Progressive Erkrankung)

3.2 Gesamtüberleben (OS)

Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs betrug 26,9 Monate (95%-KI 14,3 – 39,5). Nach 2 Jahren lebten noch 51,4% der Patienten, nach 5 Jahren 24,2%. 38,7% (n=65) der Patienten waren während des Beobachtungszeitraums nicht verstorben und wurden zensiert.

OS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften

Alter

Anhand des Altersmedians von 64,71 Lebensjahren wurde das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Dabei konnte in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten festgestellt werden ($p = 0,578$). Das mediane Überleben der Patienten, die jünger waren als der Altersmedian, lag bei 36,3 Monaten (95%-KI 18,5 – 54,0), das derjenigen Patienten, die älter waren, bei 20,2 Monaten (95%-KI 7,1 – 33,3).

Geschlecht

Auch im Vergleich der Geschlechter war der Unterschied im Gesamtüberleben nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,735$). Das mediane Überleben der Männer lag bei 28,1 Monaten (95%-KI 12,1 – 44,1), das der Frauen bei 26,9 Monaten (95%-KI 12,0 – 44,1).

Karnofsky Performance Status

Bei Patienten mit einem KPS $\geq 80\%$ lag das mediane Überleben bei 30,6 Monaten (95%-KI 13,3 – 48,0) und war damit sichtlich besser als das der Patienten mit einem KPS $< 80\%$, bei denen dies bei 14,2 Monaten (95%-KI 7,0 – 21,3) lag ($p = 0,033$). Nach 2 Jahren lebten in der Gruppe der Patienten mit einem KPS $\geq 80\%$ noch 54,2% der Patienten, von den Patienten mit einem KPS $< 80\%$ noch 29,0%. Nach 5 Jahren lebten jeweils noch 30,3% bzw. 10,9%.

MSKCC

Das mediane Überleben der Patienten mit mittlerem Risikoprofil nach den Motzer-Risikokriterien lag bei 30,6 Monaten (95%-KI 16,3 – 45,0) und war besser als das der Patienten der Hochrisikogruppe, die ein medianes Überleben von 15,2 Monaten (95%-KI 10,3 – 20,0) hatten ($p = 0,010$). Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug in der

mittleren Risikogruppe 55,0%, in der Hochrisikogruppe 36,3%. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 29,7% bzw. 8,2% in den jeweiligen Gruppen.

IMDC

Auch nach den Heng-Risikokriterien hatte die intermediäre Risikogruppe mit 38,5 Monaten (95%-KI 23,9 – 53,1) eine deutlich längere mediane Überlebenszeit als die Hochrisikogruppe mit 13,4 Monaten (95%-KI 9,6 – 17,1) ($p = 0,001$). Nach 2 Jahren lebten in erstgenannter Gruppe noch 59,6%, in der letztgenannten noch 37,3%. Nach 5 Jahren lebten jeweils noch 32,2% bzw. 12,1% der Patienten.

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Alter					
< Median	84	36,260	18,484 - 54,036	55,4	22,9
≥ Median	84	20,220	7,123 - 33,317	47,0	24,1
p-Wert (Log Rank)	0,578				
Geschlecht					
m	109	28,080	12,038 – 44,122	50,5	24,4
w	59	26,890	10,952 – 42,828	53,4	24,5
p-Wert (Log Rank)	0,735				
KPS					
≥80%	95	30,640	13,320 – 47,960	54,2	30,3
<80%	34	14,170	7,007 – 21,333	29,0	10,9
p-Wert (Log Rank)	0,033				
MSKCC					
Intermediär	126	30,640	16,324 – 44,956	55,0	29,7
Hoch	36	15,190	10,339 – 20,041	36,3	8,2
p-Wert (Log Rank)	0,010				
IMDC					
Intermediär	100	38,500	23,875 - 53,125	59,6	32,2
Hoch	62	13,350	9,641 – 17,059	37,3	12,1
p-Wert (Log Rank)	0,001				

Tabelle 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften; mOS: median Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate; 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate; KPS: Karnofsky-Performance-Status; MSKCC: Risikogruppen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center [20]; IMDC: Risikogruppen des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [21]

OS in Abhängigkeit des Primärtumors

Histologie

Patienten mit einem klarzelligen Nierenzellkarzinom besaßen ein medianes Überleben von 32,8 Monaten (95%-KI 23,9 – 41,7), Patienten mit nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen ein medianes Überleben von 11,2 Monaten (95%-KI 8,3 – 14,1). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen verfehlte knapp die Signifikanzschwelle ($p = 0,051$).

Sarkomatoide Komponente

Das Vorliegen einer sarkomatoiden Entdifferenzierung des Tumors führte zu einem deutlich schlechteren Überleben ($p < 0,001$). Patienten mit einer sarkomatoiden Tumorkomponente hatten ein medianes Überleben von 9,2 Monaten (95%-KI 5,5 – 13,0), beim Fehlen einer solchen lebten die Patienten im Median 36,3 Monate (95%-KI 27,4 – 45,1). Nach 2 Jahren lebten in den jeweiligen Gruppen noch 20,2% bzw. 61,2%, nach 5 Jahren 10,1% bzw. 30,0%.

Tumornekrose

Das Vorhandensein einer Nekrose des Primärtumors hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,320$). Patienten mit nekrotischen Tumoren besaßen ein medianes Überleben von 24,2 Monaten (95%-KI 3,9 – 44,5), Patienten ohne Tumornekrose ein medianes Überleben von 31,7 Monaten (95%-KI 18,4 – 45,0).

Kerngrad

Patienten mit gering oder undifferenzierten Nierenzellkarzinomen hatten mit 17,7 Monaten (95%-KI 12,1 – 23,2) ein deutlich kürzeres medianes Überleben als jene mit gut oder mäßig differenzierten Tumoren, die im Median 61,0 Monate (95%-KI 40,7 – 81,2) überlebten ($p < 0,001$). Die 2-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe der gering bzw. undifferenzierten NZK bei 42,7%, in der Gruppe der gut bzw. mäßig differenzierten NZK bei 72,2%. Das 5-Jahres-Überleben lag jeweils bei 13,0% und 50,1%.

pT-Stadium

Hatten die Patienten einen Tumor, der im histopathologischen Präparat als organüberschreitend (pT3 - pT4) klassifiziert wurde, so hatten sie ein deutlich

schlechteres Überleben als Patienten mit organbegrenzten NZK (pT1 - pT2) ($p < 0,001$). War der Tumor organüberschreitend, so lebten die Patienten im Median 18,6 Monate (95%-KI 6,5 – 30,7), blieb er auf die Niere begrenzt, 57,1 Monate. Das 2-Jahres-Überleben lag in der erstgenannten Gruppe bei 48,2%, in der anderen bei 71,2%, das 5-Jahres-Überleben bei jeweils 18,1% und 46,7%.

Durchmesser

Anhand des medianen Tumordurchmessers von 7,4 cm wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt, wobei kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten beider Gruppen festgestellt werden konnte. War der Tumor kleiner als der Median, so lag das mediane Überleben bei 30,6 Monaten (95%-KI 12,6 – 48,7), war er größer, bei 15,2 Monaten (95%-KI 0,1 – 30,3).

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Histologie					
Klarzellig	125	32,780	23,863 – 41,697	57,5	26,0
Nicht-klarzellig	36	11,210	8,318 – 14,102	34,8	24,3
p-Wert (Log Rank)	0,051				
Sarkomatoid					
Ja	23	9,210	5,464 – 12,956	20,2	10,1
Nein	130	36,260	27,427 – 45,093	61,2	30,0
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				
Kerngrad					
G1 – G2	62	60,950	40,667 – 81,233	72,2	50,1
G3 – G4	88	17,720	12,124 – 23,226	42,7	13,0
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				
Tumornekrose					
Ja	75	24,200	3,901 – 44,499	50,8	24,2
Nein	77	31,660	18,398 – 44,922	58,0	28,1
p-Wert (Log Rank)	0,320				
pT-Stadium					
pT1 – pT2	48	57,110	.	71,2	46,7
pT3 – pT4	94	18,610	6,526 – 30,694	48,2	18,1
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				
Durchmesser					
< Median	79	30,640	12,558 – 48,722	52,6	29,5
> Median	78	15,190	0,116 – 30,264	48,0	18,2
p-Wert (Log Rank)	0,109				

Tabelle 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumoreigenschaften; mOS: median Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate; 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate

OS in Abhängigkeit der Metastasen

Metastasenanzahl

Entsprechend des Medians wurde das Kollektiv unterteilt in Patienten mit 5 oder mehr Metastasen und in Patienten mit weniger als 5 Metastasen, wobei sich ein deutlicher Überlebensvorteil für letztere Patienten zeigte ($p = 0,001$). Das mediane Überleben verkürzte sich bei einer Anzahl von 5 oder mehr Metastasen von 36,3 Monaten (95%-KI 24,7 – 47,8) auf 13,6 Monate (95%-KI 6,3 – 20,8).

Organe mit Metastasen

Ebenso wurde bei den Patienten anhand des Medians der mit Metastasen befallenen Organe in Patienten mit Metastasen in einem Organ und solche mit Metastasen in zwei oder mehr unterteilt. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Quantität auf die Überlebenszeit im Vergleich der Gruppen ($p = 0,019$). Patienten mit nur einem betroffenen Organ hatten ein medianes Überleben von 36,3 Monaten (95%-KI 22,7 – 49,8), bei zwei oder mehr betroffenen Organen von 15,2 Monaten (95%-KI 5,8 – 24,6).

Lymphknotenmetastasen

Sowohl das Vorliegen von retroperitonealen, als auch das Vorliegen von supradiaphragmalen Lymphknotenmetastasen zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Waren die Patienten retroperitoneal nodulär metastasiert, verkürzte sich die mediane Überlebenszeit von 36,3 Monaten (95%-KI 24,9 – 47,6) auf 15,2 Monate (95%-KI 9,8 – 20,6) ($p = 0,044$). Lagen supradiaphragmale Lymphknotenmetastasen vor, so verkürzte sich die mediane Überlebenszeit von 35,5 Monaten (95%-KI 25,4 – 45,4) auf 10,8 Monate (95%-KI 6,4 – 15,1) ($p = 0,011$).

Lebermetastasen

Auch das Vorhandensein von Lebermetastasen verkürzte signifikant das Überleben der Patienten ($p = 0,026$). Hepatisch metastasierte Patienten lebten im Median 14,4 Monate (95%-KI 4,6 – 24,3), Patienten ohne Lebermetastasen im Median 27,6 Monate (95%-KI 13,1 – 42,1).

Metastasen in anderen Organen

Bei Vorliegen von Metastasen in Lunge, Knochen, Gehirn, Pleura und anderen Organen konnte verglichen mit den jeweiligen Gruppe ohne solche Metastasen kein signifikanter Unterschied im Überleben gezeigt werden (s. Tabellen 18 und 19).

Symptomatik

Zwischen Patienten mit symptomatischer und denen mit asymptomatischer Metastasierung konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Überlebenszeiten gefunden werden ($p = 0,404$).

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Metastasenanzahl					
<5	88	36,260	24,680 – 47,840	59,8	31,5
≥5	80	13,580	6,337 – 20,823	42,4	14,9
p-Wert (Log Rank)	0,001				
Organe mit Metastasen					
1	72	36,260	22,717 – 49,803	60,3	29,2
≥2	96	15,190	5,757 – 24,623	44,8	20,0
p-Wert (Log Rank)	0,019				
Lungenmetastasen					
Ja	88	24,200	8,111 – 40,289	50,7	16,2
Nein	80	30,640	13,830 – 47,450	52,4	30,3
p-Wert (Log Rank)	0,119				
Lebermetastasen					
Ja	25	14,430	4,588 – 24,272	44,1	5,5
Nein	143	27,620	13,146 – 42,094	52,7	28,6
p-Wert (Log Rank)	0,026				
Knochen- metastasen					
Ja	46	21,530	7,495 – 35,565	44,2	18,7
Nein	122	30,640	15,034 – 46,246	54,0	26,3
p-Wert (Log Rank)	0,171				
Hirnmetastasen					
Ja	9	9,210	0,000 – 24,164	37,5	25,0
Nein	159	27,620	14,679 – 40,651	52,1	24,3
p-Wert (Log Rank)	0,544				

Tabelle 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Metastasen; mOS: median Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate; 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate; LK: LK-Metastasen

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
LK retroperitoneal					
Ja	90	15,190	9,794 – 20,586	40,3	24,0
Nein	78	36,260	24,897 – 47,623	65,0	23,7
p-Wert (Log Rank)	0,044				
LK supradiaphragmal					
Ja	52	10,750	6,394 – 15,106	35,4	22,5
Nein	116	35,470	25,439 – 45,501	58,6	25,7
p-Wert (Log Rank)	0,011				
Pleurametastasen					
Ja	10	31,660	0,383 – 62,937	53,3	40,0
Nein	158	26,890	13,605 – 40,175	51,3	22,6
p-Wert (Log Rank)	0,756				
Andere Metastasen					
Ja	47	11,050	8,210 – 13,890	38,7	27,7
Nein	121	31,660	22,584 – 40,736	56,0	23,7
p-Wert (Log Rank)	0,147				
Symptome					
Ja	57	16,670	0,263 – 33,077	46,0	22,3
Nein	111	31,660	16,590 – 46,730	54,0	25,3
p-Wert (Log Rank)	0,404				

Tabelle 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Metastasen (Fortsetzung);
mOS: median Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-
Konfidenzintervall; 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate; 5-JÜR: 5-Jahres-
Überlebensrate; LK: LK-Metastasen

OS in Abhängigkeit der Therapie

Operativ

Nephrektomie

Die operative Entfernung des Primärtumors durch komplette oder partielle Nephrektomie (Nx) hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zugunsten der nephrektomierten Patienten ($p < 0,001$). Das mediane Überleben der Patienten, bei denen eine Nx durchgeführt wurde, lag bei 32,8 Monaten (95%-KI 22,7 – 42,9), das der nicht nephrektomierten Patienten bei 7,4 Monaten (95%-KI 5,4 – 9,3). Die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen in der Nx-Gruppe bei 56,6% und 27,9%, die der Gruppe ohne Nx bei 19,8% und 0%.

Patienten innerhalb der Gruppe ohne Nephrektomie waren dabei häufiger IMDC-Hochrisikopatienten. Zudem wiesen sie häufiger einen KPS $< 80\%$, eine nicht-klarzellige Histologie, eine Tumornekrose, Metastasen in ≥ 2 Organen sowie retroperitoneale und supradiaphragmale LK-Metastasen auf. Außerdem wurden in der Gruppe ohne Nephrektomie seltener Metastasektomien durchgeführt. (s. Tabellen 36 - 38 im Anhang).

Im Vergleich der primär und verzögert nephrektomierten Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens ($p = 0,331$). In der Gruppe der primären Nx lag das mediane OS bei 32,8 Monaten (95%-KI 22,8 – 42,8), das der verzögert nephrektomierten bei 35,5 Monaten (95%-KI 0,0 – 71,0). Nach 2 und 5 Jahren lebten noch 57,2% bzw. 29,8% der primär und 50,5% bzw. 0% der verzögert nephrektomierten Patienten. Stellt man die beiden Gruppen, primäre Nx und verzögerte Nx, jeweils isoliert der Gruppe ohne Nx gegenüber, so ergibt sich für beide Varianten der Nephrektomie ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu den nicht nephrektomierten Patienten ($p < 0,001$ für primäre Nx, $p = 0,028$ für verzögerte Nx).

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Nephrektomie					
Ja	143	32,780	22,710 – 42,850	56,6	27,9
Nein	25	7,360	5,379 – 9,341	19,8	0,0
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				
Zeitpunkt der Nx					
Primäre Nx	132	32,780	22,780 – 42,780	57,2	29,8
Verzögerte Nx	11	35,470	0,000 – 71,037	50,5	12,6
Keine Nx	25	7,360	5,379 – 9,341	19,8	0,0
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				

Tabelle 20: Überleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Nephrektomie; mOS: median Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate; 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate; Nx: Nephrektomie

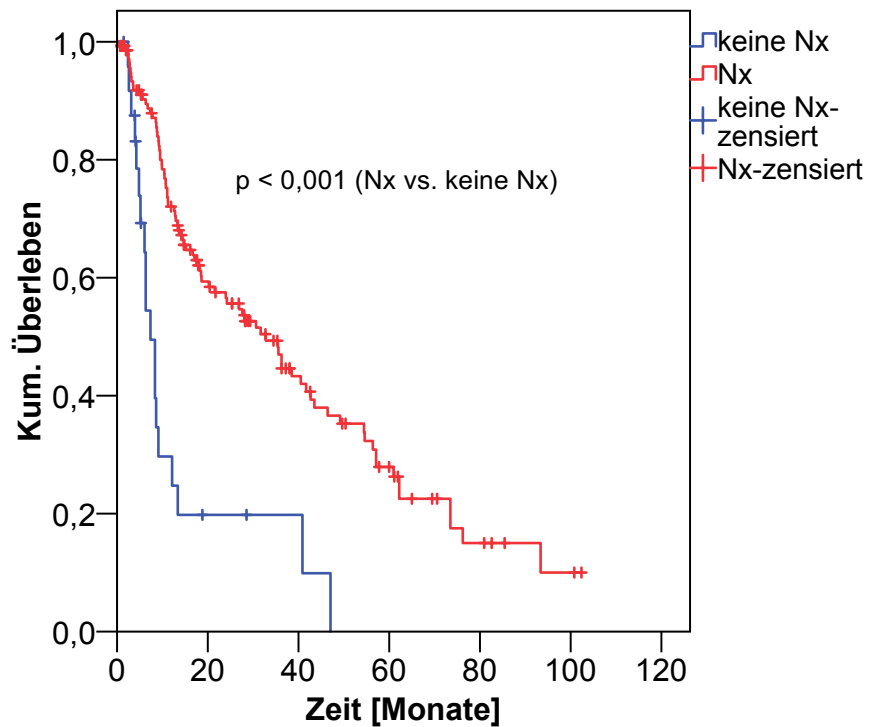


Abbildung 1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Nephrektomie; Nx: Nephrektomie

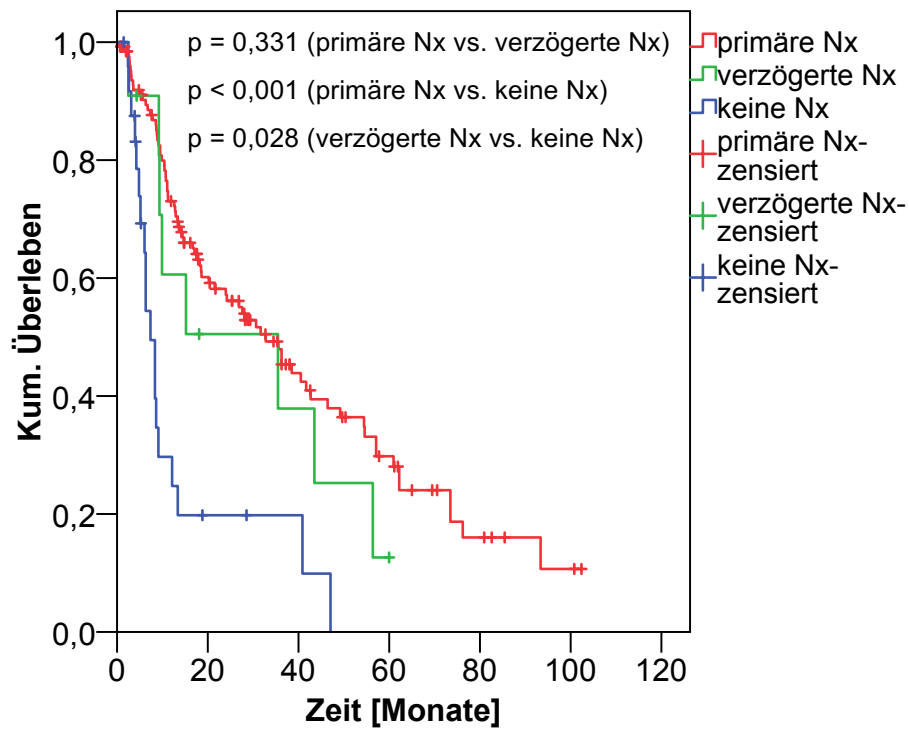


Abbildung 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der primären und verzögerten Nephrektomie; Nx: Nephrektomie

Lymphadenektomie und Adrenalektomie

Sowohl die Durchführung einer Lymphadenektomie (LAE), als auch einer Adrenalektomie simultan zur Nephrektomie machte keinen signifikanten Unterschied auf das Überleben der Patienten aus ($p = 0,264$ für LAE, $p = 0,648$ für Adrenalektomie).

Patienten mit LAE lebten im Median 27,6 (95%-KI 8,6 – 46,6), ohne LAE 24,0 Monate (95%-KI 6,6 – 41,3). Die Überlebenskurven der beiden Gruppen verliefen dabei nahezu parallel mit einem geringen Vorteil für lymphadenektomierte Patienten. Nach 2 Jahren lebten in den jeweiligen Gruppen noch 53,0% bzw. 49,4%, nach 5 Jahren 27,3% bzw. 20,7%.

Wurde eine Adrenalektomie durchgeführt, so lebten Patienten im Median 20,2 Monate (95%-KI 8,8 – 31,6), wurde keine Adrenalektomie durchgeführt, so lebten Patienten im Median 27,6 Monate (95%-KI 15,1 – 40,1).

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
LAE					
Ja	76	27,620	8,635 – 46,605	53,0	27,3
Nein	91	23,970	6,609 – 41,331	49,4	20,7
p-Wert (Log Rank)	0,264				
Adrenalektomie					
Ja	43	20,220	8,809 – 31,631	48,7	21,6
Nein	124	27,620	15,108 – 40,132	51,6	24,7
p-Wert (Log Rank)	0,648				

Tabelle 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Lymphadenektomie und Adrenalektomie; mOS: median Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate; 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate; LAE: Lymphadenektomie

Metastasektomie

Patienten, die metastasektomiert wurden, hatten ein signifikant besseres Überleben als Patienten ohne Metastasektomie ($p < 0,001$). In der Patientengruppe, bei denen eine Metastasektomie (Mx) durchgeführt wurde, lag das mediane Überleben bei 54,4 Monaten (95%-KI 36,1 – 72,7), in der Gruppe der nicht metastasektomierten Patienten bei 13,6 Monaten (95%-KI 8,7 – 18,5). Besonders die 2-Jahres-Überlebensrate zeigte große Differenzen zwischen beiden Gruppen auf. Sie lag in der Mx-Gruppe bei 76,3% (95%-KI 36,1 – 72,7), in der Gruppe ohne Mx bei 37,9% (95%-KI 8,7 – 18,5). Nach 5 Jahren lag die Überlebensrate bei den Mx-Patienten bei 31,2%, bei den nicht Mx-Patienten bei 18,9%.

Patienten innerhalb der Gruppe ohne Mx wiesen dabei häufiger einen KPS $< 80\%$, nicht-klarzellige Histologien sowie Metastasen in retroperitonealen und supradiaphragmalen LK auf. Außerdem hatten sie häufiger ≥ 5 Metastasen und ≥ 2 von der Metastasierung betroffenen Organe. Zudem wurden in dieser Gruppe seltener Nephrektomien durchgeführt. (s. Tabellen 39 - 41 im Anhang)

Bei der Gegenüberstellung von pulmonal und extrapulmonal metastasektomierten Patienten innerhalb der Mx-Gruppe, ergab sich kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p = 0,747$). Betrachtet man diese beiden Untergruppen innerhalb der Mx-Patienten separat voneinander und stellt sie jeweils den Patienten ohne Mx gegenüber, so zeigt sich für beide Mx-Modalitäten ein signifikanter Vorteil verglichen mit den Patienten ohne Mx ($p = 0,003$ für pulmonale Mx, $p = 0,007$ für extrapulmonale Mx).

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Metastasektomie					
Ja	52	54,440	36,133 – 72,747	76,3	31,2
Nein	102	13,580	8,670 – 18,490	37,9	18,9
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				
Lokalisation der Mx					
Pulmonal	20	54,440	30,651 – 78,229	79,3	27,3
Extrapulmonal	32	46,420	21,834 – 71,006	74,1	31,9
Keine	102	13,580	8,670 – 18,490	37,9	18,9
p-Wert (Log Rank)	0,001				

Tabelle 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Metastasektomie; mOS: median Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate; 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate; Mx: Metastasektomie

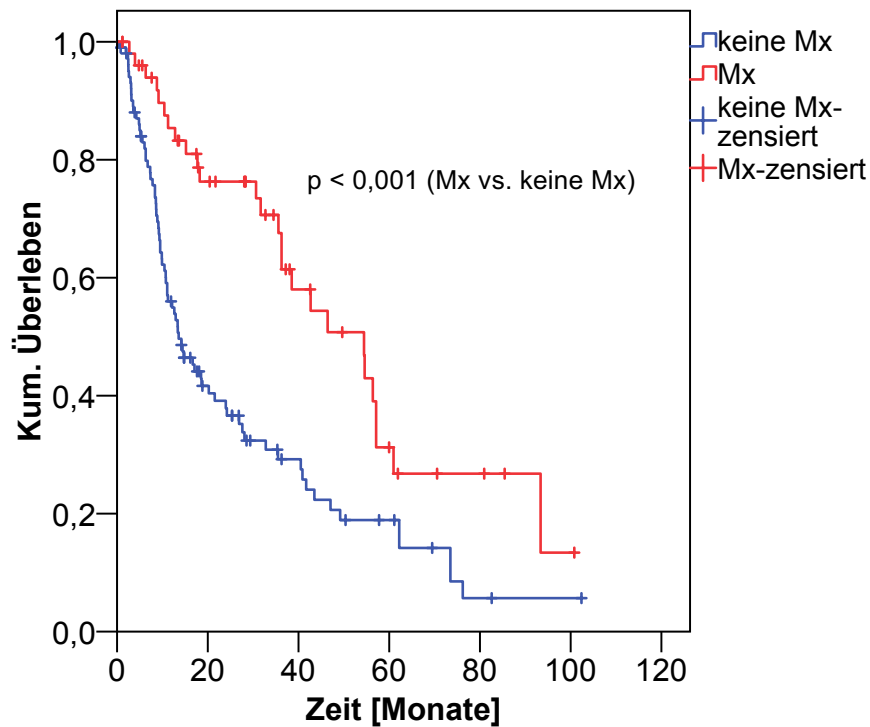


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Metastasektomie; Mx: Metastasektomie

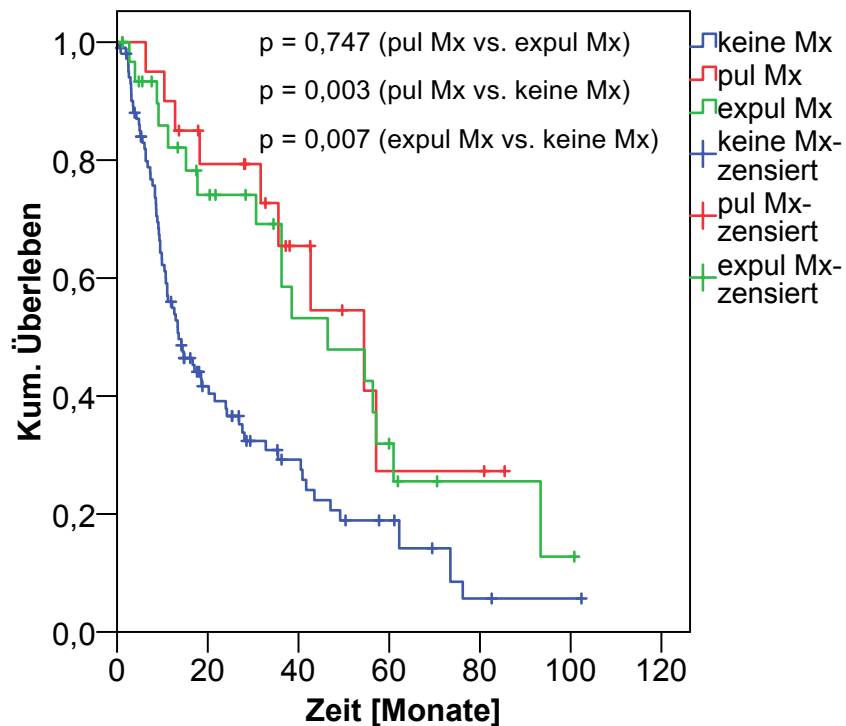


Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasektomie; Mx: Metastasektomie; pul Mx: pulmonale Metastasektomie; expul Mx: extrapulmonale Metastasektomie

Systemtherapie

Ob bei Patienten eine Systemtherapie durchgeführt wurde oder nicht machte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben aus ($p = 0,248$). Das mediane Überleben der Patienten, die eine Systemtherapie erhielten, betrug 26,9 Monate (95%-KI 14,7 – 39,1), Patienten ohne Systemtherapie lebten im Median 54,6 Monate (95%-KI 0,0 – 131,5). Die 2-Jahres-Überlebensrate der beiden Gruppen war mit etwa 51% fast identisch, die 5-Jahres-Überlebensrate zeigte jedoch deutliche Unterschiede zugunsten der Patienten, die keine Systemtherapie erhalten hatten. Nach 5 Jahren lebten noch 44,5% der Patienten ohne Systemtherapie und nur noch 18,5% der Systemtherapie-Patienten.

In der Systemtherapie-Gruppe waren die Patienten jünger und wiesen häufiger ≥ 5 Metastasen, Metastasen ≥ 2 Organen sowie Lungen- und supradiaphragmale LK-Metastasen auf. (s. Tabellen 42 – 44 im Anhang)

Bei Gegenüberstellung der beiden Wirkstoffklassen TKI und mTOR-I ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die TKI-Patienten ($p = 0,031$). Das mediane Überleben der TKI-Patienten war mit 28,1 Monaten (95%-KI 13,2 – 43,0) deutlich länger als das der mTOR-I-Patienten, die im Median nur 9,1 Monate (95%-KI 5,7 – 12,5) überlebten.

Betrachtet man innerhalb der TKI-Gruppe die beiden Wirkstoffe, die mit deutlichem Abstand am häufigsten verwendet wurden, so zeigt sich Sunitinib bezüglich des Überlebens signifikant vorteilhafter als Pazopanib ($p = 0,023$). Das mediane Überleben unter Sunitinib betrug 32,8 Monate (95%-KI 5,4 – 40,2), das unter Pazopanib 11,1 Monate (95%-KI 7,5 – 14,6).

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Systemtherapie					
ja	123	26,890	14,662 – 39,118	51,2	18,5
nein	29	54,580	0,000 – 131,476	50,9	44,5
p-Wert (Log Rank)	0,248				
Substanzklasse					
TKI	108	28,080	13,166 – 42,994	54,5	21,3
mTOR-I	7	9,110	5,713 – 12,507	16,7	16,7
p-Wert (Log Rank)	0,031				
Substanz					
Sunitinib	79	32,780	25,368 – 40,192	60,7	25,3
Pazopanib	20	11,050	7,464 – 14,636	36,5	0,0
p-Wert (Log Rank)	0,023				

Tabelle 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Systemtherapie; mOS: median Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate; 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; mTOR-I: mTOR-Inhibitor

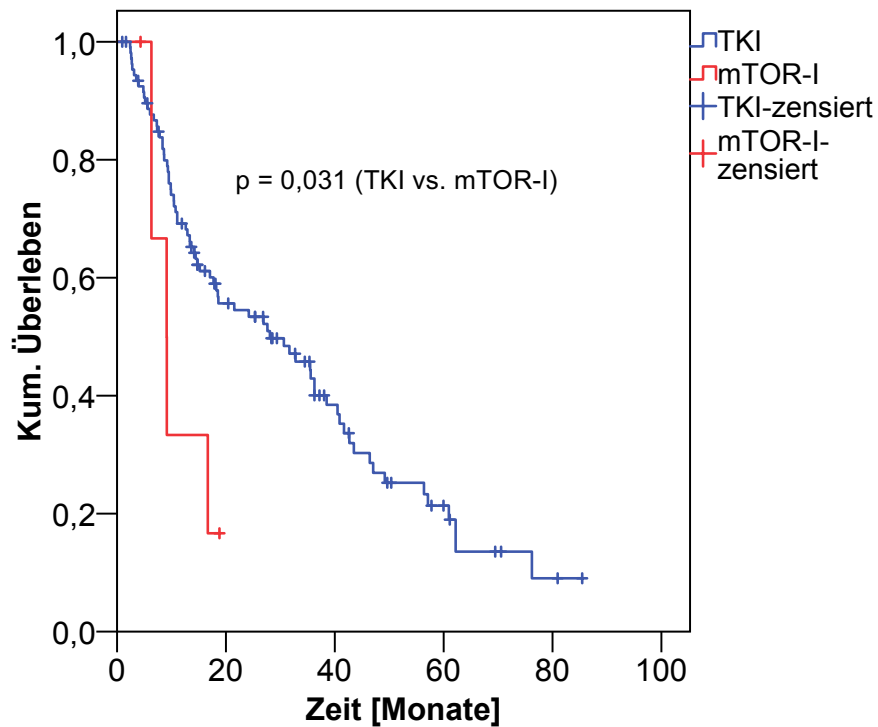


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Systemtherapie-Substanzklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; mTOR-I: mTOR-Inhibitor

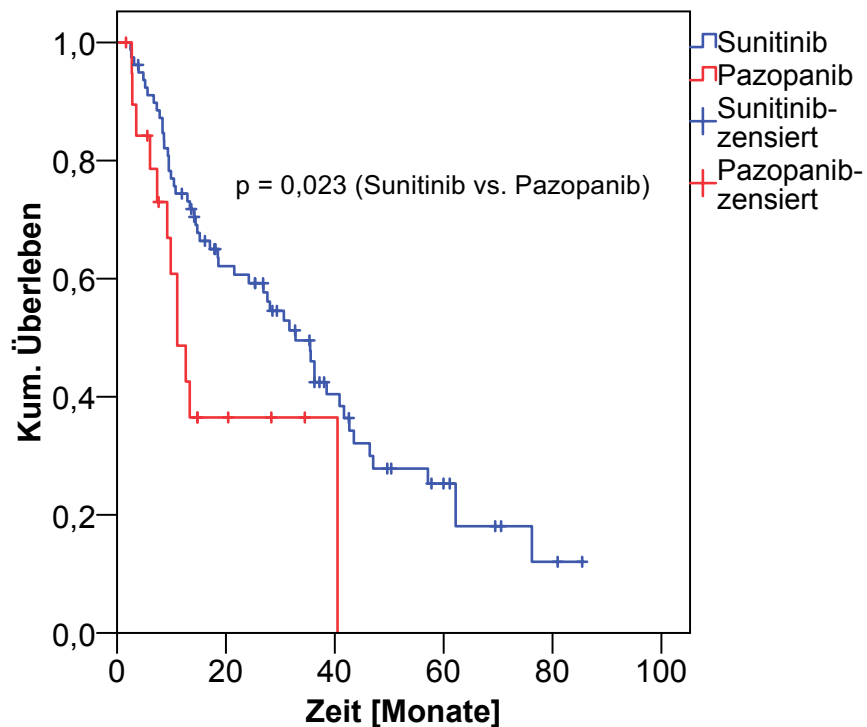


Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Systemtherapie-Substanz

Cyberknife und Bestrahlung

Zwischen Patienten, die mit Cyberknife-Radiochirurgie behandelt wurden, und solchen, die kein CK erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt werden ($p = 0,769$).

Ebenso konnte kein signifikanter Einfluss der Bestrahlung auf das Überleben belegt werden ($p = 0,325$).

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Cyberknife					
ja	31	14,430	0,000 – 30,597	48,4	26,1
nein	121	28,080	12,667 – 43,493	51,1	21,4
p-Wert (Log Rank)	0,769				
Bestrahlung					
ja	47	18,610	3,777 – 33,443	48,4	17,3
nein	106	24,200	10,767 – 37,633	51,2	25,7
p-Wert (Log Rank)	0,325				

Tabelle 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Cyberknife und Bestrahlung; mOS: median Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate; 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate

3.3 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die gesamte Population hatte ein medianes PFS von 7,0 Monaten (95%-KI 5,1 – 9,0). Nach 2 Jahren war es bei 21,2% der Patienten noch zu keiner Progression der Erkrankung gekommen. 23,2% (n=39) der Patienten wiesen während des Beobachtungszeitraums keine Progression auf und wurden zensiert.

PFS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften

Alter

Zwischen den Patienten, die jünger waren als der Altersmedian des Gesamtkollektivs, und denen, die älter waren, konnte kein signifikanter Unterschied im PFS gezeigt werden (med PFS 5,9 Monate vs. 7,7 Monate, $p = 0,206$).

Geschlecht

Ebenso konnte das Geschlecht nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das PFS identifiziert werden ($p = 0,202$). Bei Männern lag das mediane PFS bei 7,3 Monaten (95%-KI 4,8 – 9,8), bei Frauen bei 6,0 Monaten (95%-KI 3,1 – 8,8).

Karnofsky Performance Status

Patienten mit einem KPS $\geq 80\%$ hatten im Median 6,1 Monate (95%-KI 3,7 – 8,5) bis zur Progression, solche mit einem schlechteren Performance Status 5,3 Monate (95%-KI 0,4 – 10,1). Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,653$).

MSKCC

Ebenso bezüglich der Risikostratifizierung nach MSKCC konnte kein signifikanter Unterschied in den Zeiten bis zum Progress nachgewiesen werden ($p = 0,136$), wobei Intermediär-Risiko-Patienten im Median ungefähr 2 Monate länger bis zur Progression hatten als Hoch-Risiko-Patienten (7,4 Monate vs. 5,3 Monate).

IMDC

Die Risikoklassifizierung nach Heng war der einzige unter den patientenspezifischen Faktoren, bei dem die verschiedenen Gruppen signifikant unterschiedlich lange Zeiten bis zum Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen ($p = 0,024$). Patienten aus der Hochrisikogruppe besaßen ein medianes PFS von 4,8 Monaten (95%-KI 3,6 – 6,2), was knapp mehr als 3 Monate kürzer war als das der Patienten mit intermediärem Risiko (med PFS 7,9, 95%-KI 6,8 – 9,0).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]
Alter				
< Median	84	5,880	3,301 – 8,459	19,4
> Median	84	7,730	4,864 – 10,596	23,6
p-Wert (Log Rank)	0,206			
Geschlecht				
m	109	7,300	4,759 – 9,841	26,1
w	59	5,950	3,110 – 8,790	12,0
p-Wert (Log Rank)	0,202			
KPS				
≥80%	95	6,120	3,709 – 8,531	19,8
<80%	34	5,290	0,432 – 10,148	26,3
p-Wert (Log Rank)	0,653			
MSKCC				
Intermediär	126	7,360	5,524 – 9,196	21,0
Hoch	36	5,290	4,131 – 6,449	19,5
p-Wert (Log Rank)	0,136			
IMDC				
Intermediär	100	7,860	6,752 – 8,968	24,0
Hoch	62	4,870	3,579 – 6,161	14,9
p-Wert (Log Rank)	0,024			

Tabelle 25: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften; mPFS: median Progression Free Survival (Medianes progressionsfreies Überleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate; KPS: Karnofsky-Performance-Status; MSKCC: Risikogruppen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center [20]; IMDC: Risikogruppen des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [21]

PFS in Abhängigkeit des Primärtumors

Histologie

Klarzellig differenzierte NZK hatten im Vergleich zu nicht-klarzelligen NZK ein deutlich längeres PFS ($p = 0,030$). Das mediane PFS der klarzelligen NZK war mit 8,0 Monaten (95%-KI 6,7 – 9,3) fast doppelt so lang wie das der nicht-klarzelligen NZK (med PFS 4,4 Monate, 95%-KI 2,7 – 6,1).

Sarkomatoide Komponente

Ebenso wie der histologische Subtyp hatte auch das Vorliegen einer sarkomatoiden Komponente des Primärtumors einen signifikanten Einfluss auf das PFS ($p < 0,001$). Hier verkürzte sich das mediane PFS von 8,2 (95%-KI 6,8 – 9,5) auf 4,0 Monate (95%-KI 2,3 – 5,7) und damit um mehr als die Hälfte, falls der Tumor eine sarkomatoide Entdifferenzierung aufwies.

Tumornekrose

Der Unterschied bezüglich der progressionsfreien Zeiten erwies sich zwischen nekrotischen und nicht nekrotischen Tumoren als nicht signifikant ($p = 0,407$). Tumoren mit Nekrose hatten ein medianes PFS von 6,0 Monaten (95%-KI 3,9 – 8,0), solche ohne Nekrose von 8,3 Monaten (95%-KI 5,2 – 11,3).

Kerngrad

Bezüglich des Kerngrads konnte der größte Unterschied des medianen Überlebens der beiden untersuchten Gruppen festgestellt werden ($p = 0,001$). Gut oder mäßig differenzierte Tumoren (G1 – G2) hatten ein medianes PFS von 13,7 Monaten (95%-KI 4,8 – 22,5), schlecht oder undifferenzierte (G3 – G4) hingegen ein medianes PFS von nur 4,9 Monaten (95%-KI 2,3 – 7,1).

pT-Stadium

Das mediane PFS der Tumoren, die im histopathologischen Präparat auf die Niere begrenzt waren (pT1 – pT2), lag bei 9,0 Monaten (95%-KI 3,9 – 14,1), das der organüberschreitenden (pT3 – pT4) bei 6,0 Monaten (95%-KI 3,8 – 8,1). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,141$).

Durchmesser

Ob der Tumor kleiner oder größer als der mediane Primärdurchmesser des Kollektivs war, hatte keinen signifikanten Einfluss darauf, wie schnell es zu einer systemischen Progression der Erkrankung kam (med PFS 7,7 vs. 7,0 Monate, $p = 0,572$).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]
Histologie				
Klarzellig	125	7,990	6,718 – 9,262	25,3
Nicht-klarzellig	36	4,410	2,686 – 6,134	6,6
p-Wert (Log Rank)	0,030			
Sarkomatoid				
Ja	23	4,010	2,345 – 5,675	(0,0)
Nein	130	8,190	6,831 – 9,549	25,0
p-Wert (Log Rank)	< 0,001			
Tumornekrose				
Ja	75	5,950	3,924 – 7,976	19,8
Nein	77	8,250	5,240 – 11,260	24,0
p-Wert (Log Rank)	0,407			
Kerngrad				
G1 – G2	62	13,680	4,837 – 22,523	32,2
G3 – G4	88	4,870	2,267 – 7,113	13,7
p-Wert (Log Rank)	0,001			
pT-Stadium				
pT1 – pT2	48	8,980	3,896 – 14,064	23,3
pT3 – pT4	94	5,950	3,840 – 8,060	21,7
p-Wert (Log Rank)	0,141			
Durchmesser				
< Median	79	7,730	4,292 – 11,168	22,1
> Median	78	7,040	4,874 – 9,206	20,5
p-Wert (Log Rank)	0,572			

Tabelle 26: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumoreigenschaften; mPFS: median Progression Free Survival (Medianes progressionsfreies Überleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate

PFS in Abhängigkeit der Metastasen

Metastasenanzahl

Die Anzahl der Metastasen, die anhand des Medians von 5 Metastasen in zwei Gruppen unterteilt wurde, hatte einen signifikanten Einfluss auf das PFS der Patienten ($p = 0,003$). Waren weniger als 5 Metastasen vorhanden, so verdoppelte sich das mediane PFS fast von 4,8 (95%-KI 4,3 – 5,4) auf 8,9 Monate (95%-KI 6,4 – 11,5).

Organe mit Metastasen

Auch die Anzahl der betroffenen Organe machte einen signifikanten Unterschied im PFS aus ($p = 0,006$). War nur ein Organ von der Metastasierung betroffen, so wiesen die Patienten ein medianes PFS von 8,2 Monaten (95%-KI 5,5 – 10,9) auf. Waren hingegen zwei oder mehr Organe betroffen, so lag das mediane PFS bei 4,9 Monaten (95%-KI 4,1 – 5,7).

Pleurametastasen

Metastasen der Pleura waren im untersuchten Kollektiv die einzigen organspezifischen Metastasen, die einen signifikanten Unterschied bezüglich des PFS ausmachten ($p = 0,009$). Patienten mit Pleurametastasen hatten ein medianes PFS von 4,4 Monaten (95%-KI 3,4 – 5,5), Patienten ohne Pleurametastasen von 7,6 Monaten (95%-KI 5,7 – 9,4).

Metastasen in anderen Organen

Das Vorliegen von anderen organspezifischen Metastasen, wie in Lunge, Knochen, Gehirn, Pleura oder anderen Organen, machte verglichen mit den jeweiligen Gruppe ohne solche Metastasen keinen signifikanten Unterschied im PFS (s. Tabellen 27 und 28).

Symptomatik

Patienten mit symptomatischen Metastasen besaßen ein medianes PFS von 4,5 Monaten (95%-KI 2,7 – 6,4), asymptomatische Patienten von 7,6 Monaten (95%-KI 5,5 – 9,6). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erwies sich nicht als signifikant ($p = 0,129$).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]
Metastasenanzahl				
<5	88	8,940	6,397 – 11,483	29,1
≥5	80	4,830	4,257 – 5,403	11,4
p-Wert (Log Rank)	0,003			
Organe mit Metastasen				
1	72	8,190	5,502 – 10,878	30,2
≥2	96	4,900	4,062 – 5,738	13,1
p-Wert (Log Rank)	0,006			
Lungenmetastasen				
Ja	88	4,900	2,412 – 7,388	17,7
Nein	80	7,790	5,008 – 10,572	24,6
p-Wert (Log Rank)	0,131			
Lebermetastasen				
Ja	25	4,540	2,636 – 6,444	16,8
Nein	143	7,360	5,138 – 9,582	21,8
p-Wert (Log Rank)	0,163			
Knochenmetastasen				
Ja	46	5,290	1,265 – 9,315	17,1
Nein	122	7,300	4,916 – 9,684	22,4
p-Wert (Log Rank)	0,258			
Hirnmetastasen				
Ja	9	3,220	1,840 – 4,600	15,6
Nein	159	7,360	5,362 – 9,358	21,4
p-Wert (Log Rank)	0,485			

Tabelle 27: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Metastasen; mPFS: median Progression Free Survival (Medianes progressionsfreies Überleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]
LK retroperitoneal				
Ja	90	4,900	4,159 – 5,641	17,9
Nein	78	8,550	6,274 – 10,826	25,0
p-Wert (Log Rank)	0,140			
LK supradiaphragmal				
Ja	52	4,900	4,373 – 5,427	11,3
Nein	116	7,560	5,170 – 9,950	24,6
p-Wert (Log Rank)	0,088			
Pleurametastasen				
Ja	10	4,410	3,370 – 5,450	(0,0)
Nein	158	7,560	5,717 – 9,403	22,5
p-Wert (Log Rank)	0,009			
Andere Metastasen				
Ja	47	4,900	1,452 – 8,348	12,9
Nein	121	7,300	5,149 – 9,451	24,2
p-Wert (Log Rank)	0,144			
Symptome				
Ja	57	4,540	2,667 – 6,413	15,2
Nein	111	7,560	5,524 – 9,596	24,0
p-Wert (Log Rank)	0,129			

Tabelle 28: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Metastasen (Fortsetzung); mPFS: median Progression Free Survival (Medianes progressionsfreies Überleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate; LK: LK-Metastasen

PFS in Abhängigkeit der Therapie

Operativ

Nephrektomie

Patienten, die nephrektomiert wurden, hatten ein medianes PFS von 7,6 Monaten (95%-KI 5,5 – 9,6), Patienten, die nicht nephrektomiert wurden, von 4,5 Monaten (95%-KI 4,1 – 4,9). Der Unterschied im Vergleich des PFS verfehlte hierbei knapp die Signifikanz ($p = 0,058$).

Zwischen primären und verzögerten Nx zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,965$). Bei der separaten Gegenüberstellung von primär und nicht nephrektomierten und von verzögert und nicht nephrektomierten Patienten ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,074$ für primäre Nx, $p = 0,096$ für verzögerte Nx).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]
Nephrektomie				
Ja	143	7,560	5,545 – 9,575	22,1
Nein	25	4,540	4,146 – 4,934	16,8
p-Wert (Log Rank)	0,058			
Zeitpunkt der Nx				
Primäre Nx	132	7,560	5,183 – 9,937	22,3
Verzögerte Nx	11	7,990	6,705 – 9,275	20,5
Keine Nx	25	4,540	4,146 – 4,934	16,8
p-Wert (Log Rank)	0,164			

Tabelle 29: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Nephrektomie; mPFS: median Progression Free Survival (Medianes progressionsfreies Überleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate; Nx Nephrektomie

Lymphadenektomie und Adrenalektomie

Die simultane Entfernung der Lymphknoten oder der Nebennieren machte keinen signifikanten Unterschied bzgl. des PFS aus ($p = 0,898$ für LAE, $p = 0,581$ für Adrenalektomie).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]
LAE				
Ja	76	7,040	4,750 – 9,330	20,2
Nein	91	5,290	2,520 – 0,060	21,0
p-Wert (Log Rank)	0,898			
Adrenalektomie				
Ja	43	8,650	6,516 – 10,784	17,7
Nein	124	5,000	2,781 – 7,219	21,4
p-Wert (Log Rank)	0,581			

Tabelle 30: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Lymphadenektomie und Adrenalektomie; mPFS: median Progression Free Survival (Medianes progressionsfreies Überleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate; LAE: Lymphadenektomie

Metastasektomie

Bei den metastasektomierten Patienten bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PFS verglichen mit nicht metastasektomierten Patienten ($p = 0,481$). Mit 7,8 Monaten (95%-KI 4,2 – 11,3) hatten die Mx-Patienten dabei ein etwas längeres medianes PFS als die Patienten ohne Mx mit 5,0 Monaten (95%-KI 4,2 – 11,3).

In der Subgruppenanalyse der Mx-Patienten zeigte sich kein Unterschied im PFS bei pulmonal oder extrapulmonal metastasektomierten Patienten ($p = 0,995$). Das mediane PFS in der Gruppe der pulmonalen Mx lag dabei bei 6,1 Monaten (95%-KI 2,1 – 10,2), das der extrapulmonalen Mx bei 8,0 Monaten (95%-KI 3,7 – 12,3). Auch bei isolierter Betrachtung der pulmonalen und extrapulmonalen Mx, jeweils im Vergleich mit Patienten ohne Mx, konnte kein signifikanter Unterschied identifiziert werden ($p = 0,657$ für pulmonale Mx, $p = 0,521$ für extrapulmonale Mx).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]
Metastasektomie				
Ja	52	7,790	4,233 – 11,347	22,9
Nein	102	5,000	4,233 – 11,347	17,5
p-Wert (Log Rank)	0,481			
Lokalisation der Mx				
Pulmonal	20	6,120	2,066 – 10,174	25,0
Extrapulmonal	32	7,990	3,669 – 12,311	20,8
Keine	102	5,000	4,233 – 11,347	17,5
p-Wert (Log Rank)	0,780			

Tabelle 31: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Metastasektomie; mPFS: median Progression Free Survival (Medianes progressionsfreies Überleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate; Mx: Metastasektomie

Systemtherapie

Das mediane PFS der Patienten mit Systemtherapie lag bei 6,1 Monaten (95%-KI 4,0 – 8,2), das derjenigen ohne Systemtherapie bei 5,9 Monaten (95%-KI 1,3 – 10,6). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,057$).

Bei der Subgruppenanalyse der Systemtherapie-Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS für die TKI-Gruppe verglichen mit der mTOR-I-Gruppe ($p = 0,025$), wobei innerhalb der TKI kein signifikanter Vorteil für eine der zwei am häufigsten eingesetzten Substanzen gezeigt werden konnte (Sunitinib vs. Pazopanib, $p = 0,493$). TKI-Patienten lebten im Median 7,4 Monate (95%-KI 5,0 – 9,7) ohne Progression, Sunitinib-Patienten 7,7 Monate (95%-KI 4,9 – 10,6), Pazopanib-Patienten 8,0 Monate (95%-KI 2,4 – 13,6) und mTOR-I-Patienten 4,5 Monate (95%-KI 3,0 – 6,1).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]
Systemtherapie				
Ja	123	6,120	4,001 – 8,239	18,4
Nein	29	5,950	1,289 – 10,611	30,9
p-Wert (Log Rank)	0,057			
Substanzklasse				
TKI	108	7,360	5,013 – 9,707	19,7
mTOR-I	7	4,540	2,980 – 6,100	0,0
p-Wert (Log Rank)	0,025			
Substanz				
Sunitinib	79	7,730	4,894 – 10,566	20,3
Pazopanib	20	7,990	2,386 – 13,594	12,5
p-Wert (Log Rank)	0,493			

Tabelle 32: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Systemtherapie; mPFS: median Progression Free Survival (Medianes progressionsfreies Überleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; mTOR-I: mTOR-Inhibitor

Cyberknife und Bestrahlung

Die Durchführung von CK oder Bestrahlung machte keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten aus ($p = 0,195$ für CK, $p = 0,322$ für Bestrahlung).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95%-KI	2-JÜR [%]
Cyberknife				
Ja	31	4,540	3,139 – 5,941	14,2
Nein	121	7,300	3,139 – 5,941	20,4
p-Wert (Log Rank)	0,195			
Bestrahlung				
Ja	47	4,410	3,324 – 5,496	19,1
Nein	106	7,360	5,300 – 9,420	18,9
p-Wert (Log Rank)	0,322			

Tabelle 33: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie durch Cyberknife und Bestrahlung; mPFS: median Progression Free Survival (Medianes progressionsfreies Überleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 2-JÜR: progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate.

3.4 Multivariatanalyse

Gesamtüberleben

In der multivariaten Analyse des Gesamtüberlebens ergaben sich vier Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das OS: die Heng-Risikoklassifizierung, die Metastasenlast gemessen anhand der Anzahl der Metastasen, die Durchführung einer Nephrektomie sowie die Durchführung einer Metastasektomie.

Hoch-Risiko-Patienten nach Heng hatten ein 1,9-fach erhöhtes Risiko zu versterben als Intermediär-Risiko-Patienten (95%-KI 1,0 – 3,4), Patienten mit 5 oder mehr Metastasen ein 3,8-fach erhöhtes Risiko als Patienten mit weniger Metastasen (95%-KI 1,8 – 7,8), die Nephrektomie reduzierte die momentane Sterberate auf 0,2 (95%-KI 0,1 – 0,5) und die Metastasektomie auf 0,5 (95%-KI 0,3 – 0,9).

Variable	Referenz	p-Wert	HR	95%-KI
KPS	<80%	0,831	1,082	0,524 – 2,236
MSKCC	intermediär	0,542	1,293	0,566 – 2,954
IMDC	intermediär	0,048	1,855	1,007 – 3,417
Anzahl der Metastasen	<5	< 0,001	3,787	1,837 – 7,806
Organe mit Metastasen	1	0,095	,477	0,200 – 1,137
Lebermetastasen	keine	0,350	1,408	0,687 – 2,889
LK retroperitoneal	keine	0,567	1,167	0,688 – 1,978
LK supradiaphragmal	keine	0,740	,888	0,440 – 1,792
Nephrektomie	keine	< 0,001	,220	0,101 – 0,477
Metastasektomie	keine	0,024	,482	0,257 – 0,907

Tabelle 34: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das Gesamtüberleben; KPS: Karnofsky-Performance-Status; MSKCC: Risikogruppen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center [20]; IMDC: Risikogruppen des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [21]; LK: Lymphknotenmetastasen

Progressionsfreies Überleben

Drei der untersuchten Variablen stellten sich als signifikante Einflussfaktoren auf das PFS heraus. Erhöht wurde das Risiko 1,6-fach bei Klassifizierung als Hoch-Risiko nach Heng (95%-KI 1,1 – 2,3), ebenfalls 1,6-fach bei Vorliegen von fünf oder mehr Metastasen (95%-KI 1,0 – 2,5) und 2,1-fach durch Pleurametastasen (95%-KI 1,0 – 4,3).

Variable	Referenz	p-Wert	HR	95%-KI
IMDC	intermediär	0,012	1,606	1,107 – 2,330
Anzahl der Metastasen	<5	0,047	1,582	1,006 – 2,487
Organe mit Metastasen	1	0,318	1,261	0,799 – 1,990
Pleurametastasen	keine	0,036	2,133	1,049 – 4,334

Tabelle 35: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das progressionsfreie Überleben; IMDC: Risikogruppen des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [21]

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Univariate Analyse

Das mediane Overall Survival des Gesamtkollektivs betrug 26,9 Monate (95%-KI 14,3 – 39,5). In der univariaten Analyse der Einflussfaktoren konnten innerhalb der patientenspezifischen Faktoren der MSKCC-Risikoscore (Hoch-Risiko), der IMDC-Risikoscore (Hoch-Risiko) und der Karnofsky-Performance-Status (<80%) als negative Einflussfaktoren identifiziert werden. Von den tumorspezifischen Eigenschaften zeigten sich das Vorliegen einer sarkomatoiden Differenzierung, der Kerngrad (G3 – G4) und das pT-Stadium (pT3 – pT4) signifikant ungünstig. Unter den metastasenspezifischen Variablen hatte sowohl die Anzahl an Metastasen (≥ 5), als auch die Anzahl der von der Metastasierung betroffenen Organe (≥ 2) negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Ebenso wurde das Überleben durch das Vorliegen von Leber- und retroperitoneale und supradiaphragmale Lymphknotenmetastasen signifikant verkürzt. Innerhalb der verschiedenen Therapiemodalitäten zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Überlebens durch operatives Einschreiten, sowohl durch die Entfernung des Primärtumors via Nephrektomie als auch durch die Entfernung von Metastasen via Metastasektomie. Es konnte kein entscheidender Unterschied im OS zwischen primär und verzögert nephrektomierten Patienten gezeigt werden, wobei beide Modalitäten der Nephrektomie besser waren, als keine Nephrektomie durchzuführen. Innerhalb der metastasektomierten Patienten konnte kein Unterschied im OS zwischen pulmonal und extrapulmonal metastasektomierten Patienten gefunden werden. Unter den Systemtherapeutika waren die TKI verglichen mit den mTOR-I diejenigen mit günstigerem Einfluss auf das OS und innerhalb der TKI wiederum war Sunitinib besser als Pazopanib.

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten lag bei 7,0 Monaten (95%-KI 5,1 – 9,0), wobei in der univariaten Analyse der IMDC-Risikoscore (Hoch-Risiko), die Histologie (nicht-klarzellig), das Vorliegen einer sarkomatoiden Entartung, der Kerngrad (G3 – G4), die Anzahl an Metastasen (≥ 5), die Anzahl der von der Metastasierung betroffenen Organe (≥ 2) und das Vorliegen von Pleurametastasen als negative Einflussfaktoren beobachtet wurden. Innerhalb der Systemtherapeutika konnten die TKI verglichen mit den mTOR-I das systemische Fortschreiten der Erkrankung länger verzögern.

Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse der untersuchten Einflussfaktoren auf das OS konnten der Heng-Risikoscore, die Metastasenanzahl, die Nephrektomie und die Metastasektomie als unabhängige Einflussfaktoren herausgefiltert werden.

Unabhängige negative Einflussfaktoren auf das PFS waren der IMDC-Risikoscore (Hoch-Risiko), die Metastasenanzahl (≥ 5) sowie Pleurametastasen.

Therapieansprechen

Die Ansprechrates der Primärtumoren lag bei 21,4%, wobei in keinem der Fälle eine komplette Remission erreicht werden konnte.

Die Metastasen zeigten eine Ansprechrates von 22,2%. Bei 5 Patienten konnte dabei eine komplette, bei 28 Patienten eine partielle Remission erzielt werden. Bei zusätzlichen 28 Patienten konnten nicht mehr nachweisbare Metastasen durch operative Entfernung als bestes Ergebnis erreicht werden.

4. Diskussion

Verschiede internationale Arbeitsgruppen haben sich bereits mit Outcome-Analysen von Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen beschäftigt und Risikofaktoren für ein kürzeres Überleben ermittelt, wobei die analysierten Patientenkollektive und Parameter sowie die Ergebnisse und Endpunkte nicht immer kongruent waren. (s. Tabelle 45 im Anhang) [6, 7, 19-23, 54-65]

Besonders seit Einführung der neuen zielgerichteten Systemtherapeutika, durch die verbesserte Ansprechraten sowie verbesserte progressionsfreie und Gesamtüberlebensraten verzeichnet werden konnten, wird für Patienten mit metastasierten NZK immer wieder die Wertigkeit der operativen Therapie durch chirurgische Entfernung des Primärtumors und der Metastasen in Frage gestellt. Auf diese aktuelle Problematik soll in der folgenden Diskussion besonders eingegangen werden, vor allem da sich sowohl die Nicht-Durchführung einer Nephrektomie als auch einer Metastasektomie neben dem IMDC-Risikoscore und der Metastasenanzahl für das untersuchte Patientenkollektiv als unabhängige Risikofaktoren für ein verkürztes Überleben zeigten und die Ergebnisse dieser Studie damit - trotz verbesserter medikamentöser Möglichkeiten - den immer noch hohen Stellenwert der operativen Intervention innerhalb dieses Patientenguts nahe legen.

4.1 Diskussion der Methoden

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 168 Patienten mit histologisch oder bildmorphologisch gesicherten, primär metastasierten Nierenzellkarzinomen, deren Follow-Up sich über einen Zeitraum von fast zehn Jahren erstreckte. Dadurch, dass keine Patienten von der Analyse ausgeschlossen wurden, konnte die vorliegende Studie einen realen Überblick im Sinne einer Populationsanalyse für dieses Kollektiv geben. In vielen klinischen Studien werden häufig Patienten mit beispielsweise schlechtem Allgemeinzustand, Hirnmetastasen oder nicht-klarzelligen NZK, welche eine schlechtere Prognose aufweisen, ausgeschlossen. [66] Dadurch geben diese Studien verzerrte Ergebnisse, die von der allgemeinen Realität für die Patienten abweichen. [66] Obwohl die Studie unizentrisch war und sich mit einer Untergruppe einer relativ seltenen Tumorerkrankung befasste, konnte mit 168 eingeschlossenen Patienten ein doch vergleichsweise großes Kollektiv identifiziert und untersucht werden, auch wenn die Größe des Kollektivs im Vergleich mit denen anderer Studien klein erscheint. [6, 7, 9, 19-23, 54-65] Jedoch gerade bei Analysen von Subgruppen des Kollektivs entstanden durch geringe Fallzahlen Einschränkungen in der Auswertung und Bewertbarkeit der Ergebnisse.

Die erhobenen Faktoren setzten sich hauptsächlich aus bereits durch andere Arbeitsgruppen untersuchten und teilweise durch diese validierten Prognosefaktoren zusammen. [6, 7, 9, 19-23, 54-65] Zur Risikostratifizierung der Patienten wurden die bereits validierten Risikoscores des MSKCC und des IMDC herangezogen. [7, 20-22] Zusätzlich flossen - und darin lag ein entscheidender Vorteil dieser Arbeit - neben demographischen und prätherapeutischen Faktoren auch die verschiedenen durchgeführten Therapiemodalitäten in die Outcome-Analyse mit ein. Nachteile und Limitationen dieser Arbeit lagen vor allem in der retrospektiven Datenerhebung, wodurch die Daten teilweise nur unvollständig vorlagen und auch im Nachhinein nicht eruiert werden konnten. Außerdem führten viele Patienten nicht die komplette Therapie im Klinikum Großhadern durch, wodurch das lückenlose Follow-Up oft erschwert wurde. Durch die retrospektive Erhebung und die dadurch fehlende Randomisierung der Patienten sind auch die Ergebnisse nur unter Vorbehalt bewertbar, da diese Störfaktoren sowie unbekannten Einflussgrößen unterlagen, die in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt werden konnten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) lag im untersuchten Kollektiv bei 26,9 Monaten (95%-KI 14,3 – 39,5).

Im Vergleich der Literatur wird deutlich, dass sich das mediane OS von Patienten mit metastasierten NZK seit Einführung der neuen zielgerichteten Target-Therapien deutlich verbessert hat. In Outcome-Analysen, die in der Immuntherapie-Ära durchgeführt wurden, wurde das mediane OS mit 10 – 14,8 Monaten beschrieben. [7, 20, 23, 45, 56, 58, 59] Arbeiten aus der Zeit der Target-Therapie konnten ein medianes OS von 16 – 32,2 Monaten dokumentieren. [19, 21, 22, 45, 60, 65]

Eine große Analyse aus der Immuntherapie-Ära stammt von Negrier et. al. aus dem Jahr 2002. In dieser multizentrischen Arbeit wurde das Outcome von insgesamt 782 Patienten aus fünf prospektiven Studien mit metastasierten NZK, die eine Therapie mit IL-2, IFN oder einer Kombination beider erhalten hatten, analysiert. Das mediane OS des Kollektivs lag bei 12,8 Monaten (95%-KI 11,5 – 14) und neun Faktoren konnten als unabhängige Prognosefaktoren mit Einfluss auf das Überleben identifiziert werden: Die Zeitspanne von Erstdiagnose bis zum Auftreten von Metastasen, Lebermetastasen, Knochenmetastasen, der Performance Status, die Metastasenanzahl und laborchemische Entzündungszeichen sowie der Spiegel der Neutrophilen, der alkalischen Phosphatase und des Hämoglobins. [59]

Motzer et al. untersuchten das Outcome von insgesamt 463 Patienten aus sechs prospektiven Studien, die IFN- α als initiale Systemtherapie erhalten hatten. Das mediane OS lag bei 13 Monaten (95%-KI 12 – 14) und ein schlechter Performance Status, eine hohe Laktatdehydrogenase, ein niedriges Hämoglobin, ein hohes korrigiertes Serum-Calcium sowie ein kurzes Zeitintervall bis zum Therapiebeginn waren in der multivariaten Analyse die fünf signifikantesten Faktoren mit Einfluss auf das Überleben der Patienten. [20]

Eine Outcome-Analyse mit einem großen Patientengut aus der Target-Therapie-Ära stammt von Heng et al.. Das Patientenkollektiv umfasste 1.028 Patienten aus 13 internationalen Tumorzentren mit metastasierten NZK, die eine VEGF-gezielte Systemtherapie als Erstlinientherapie erhalten hatten. Das mediane OS lag bei 18,8 Monaten (95%-KI 17,6 – 21,4). Das Vorliegen einer Anämie, einer Thrombozytose, einer Neutrophilie, einer Hyperkalziämie, ein Karnofsky Performance Status <80%

und eine Zeitspanne von unter einem Jahr von Erstdiagnose bis Therapiebeginn waren unabhängige Prognosefaktoren für ein verkürztes Überleben. [22]

Die gleichen Faktoren waren bereits von Heng et al. in einer Analyse von 645 Patienten mit metastasierten NZK, die Sunitinib, Sorafenib oder Bevacizumab als erste zielgerichtete Systemtherapie erhalten hatten, als unabhängige Prognosefaktoren für ein schlechteres Überleben identifiziert worden. Die Patienten dieser Studie stammten aus 7 amerikanischen und kanadischen Tumorzentren. Das beobachtete mediane OS lag bei 22 Monaten (95%-KI 20,2 – 26,5). [21]

Unser Kollektiv bestand hauptsächlich aus Patienten mit einer zielgerichteten Target-Therapie als Erstlinientherapie. Vergleicht man das mediane OS des untersuchten Kollektivs von 26,9 Monaten mit den Überlebensdaten, die in der Literatur angegeben werden, so wird erkenntlich, dass das Überleben vergleichbar ist mit anderen Überlebensdaten, die ebenfalls aus der Target-Therapie-Ära stammen, und deutlich länger ist, als angegebene Überlebensdaten aus Studien zur Zeit der Immuntherapie.

Einfluss patientenspezifischer Faktoren

Ebenso wie in den meisten vorausgehenden Analysen von Prognosefaktoren für das Outcome von metastasierten NZK, wurden im untersuchten Kollektiv weder das Alter noch das Geschlecht der Patienten als Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das Überleben der Patienten festgehalten. [19, 46, 56, 60]

Ebenfalls stimmig mit bereits bestehender Literatur zeigte sich der Einfluss des Performance Status (PS) auf das Überleben der Patienten im Kollektiv. [20, 21, 23, 54, 56-60, 62, 63]

Elson et al. waren 1988 die ersten, die den PS von Patienten mit metastasierten NZK als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben der Patienten festhielten. [54]

Aber auch in aktuellen Studien wurde der Performance Status immer wieder als relevanter Faktor identifiziert. [21, 57, 60]

Die Zeitalter unabhängige Rolle des PS für das Outcome der Patienten spiegelt sich zudem dadurch wieder, dass dieser sowohl Bestandteil des MSKCC-Risikoscores nach R. Motzer ist, der vorrangig in der Ära der Immuntherapie zur Risikostratifizierung eingesetzt wurde, und des IMDC-Risikoscores nach D. Heng, der in heutigen Ära der Target-Therapie den bevorzugten Score zur Risikostratifizierung von Patienten darstellt. [20, 21]

Bei Motzer et al. konnte ein Überlebensvorteil von 10,2 Monaten bei einem KPS $\geq 80\%$ festgehalten werden (medianes OS 15,2 vs. 4,8 Monate). [20]

Heng et al. dokumentierten eine Verlängerung des medianen Überlebens bei einem KPS $\geq 80\%$ von 9,4 auf 31,6 Monate. Dieses Ergebnis, das ebenfalls aus dem Zeitalter der Target-Therapien stammt, ist vergleichbar mit dem, welches in unserem Kollektiv beobachtet wurde. Bei einem KPS von $\geq 80\%$ lag das mediane Überleben bei 30,6 Monaten, bei einem niedrigeren KPS bei nur 14,2 Monaten. Allerdings konnte im Gegensatz zu Heng et al. der KPS in der Multivariatanalyse nicht als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden. [21]

Zwischen den unterschiedlichen Risikogruppen des von Motzer et al. entwickelten MSKCC-Risikoscores konnten im vorliegenden Kollektiv signifikante Unterschiede festgestellt werden. Patienten mit intermediärem Risiko lebten im Median 30,6 Monate, Patienten mit hohem Risiko 15,2 Monate. Motzer et al. beobachteten ein medianes OS von 14 Monaten bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil und von 5 Monaten bei Patienten mit hohem Risikoprofil. [20] Die deutliche Verlängerung in beiden Gruppen spiegelt die verbesserten Überlebensraten für metastasierte NZK-Patienten seit Erstellung des MSKCC-Scores wieder. Allerdings war der MSKCC-Score bei uns in der multivariaten Analyse kein unabhängiger Faktor. Auch wenn Analysen von Patienten aus der Target-Therapie-Ära vorhanden sind, die die Anwendbarkeit des MSKCC-Scores auch für diese Patienten suggerieren, befürworten unsere Ergebnisse die Benutzung des IMDC-Risikoscores nach D. Heng, der anhand von Patienten entwickelt wurde, die ebenso wie die Patienten des untersuchten Kollektivs neue zielgerichtete Therapien erhalten hatten. [6, 19, 21]

Patienten unseres Kollektivs mit mittlerem Risiko nach Heng et al. lebten im Median 38,5 Monate und Patienten mit hohem Risiko nur 13,4 Monate. Auch in der Multivariatanalyse konnte der IMDC-Risikoscore als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben bestätigt werden. Mit einem Überlebensvorteil von 25,1 Monaten war dieser sogar noch größer als der von Heng et al. in ihrer Analyse beobachtete Vorteil von 18,2 Monaten. Heng et al. konnten ein medianes OS von 27 bzw. 8,8 Monaten für Patienten mit mittlerem bzw. hohem Risiko beobachten. [21]

Die vorrangige Benutzung des IMDC-Risikoscores in diesem Setting wird zudem dadurch gestützt, dass dieser bereits extern validiert wurde.

Heng et al. untersuchten Risikofaktoren für das Überleben von 1.028 Patienten mit metastasierten NZK aus den Jahren 2008 - 2011, die nicht zur initialen Erstellung

des Scores beigetragen hatten, und konnten alle sechs IMDC-Faktoren als unabhängige Risikofaktoren bestätigen. [22]

Kroeger et al. untersuchten die Anwendbarkeit des Scores auf Patienten mit nicht-klarzelligen NZK und fanden ebenfalls alle IMDC-Risikofaktoren als unabhängige Prognosefaktoren. Allerdings wurden deutlich kürzere Überlebenszeiten bei dieser Patientengruppe beobachtet. Patienten mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko lebten im Median 31, 16 und 5 Monate. [67]

Ko et al. führten eine Analyse von 1.021 Patienten durch, die eine Target-Therapie als Zweilinientherapie erhielten, und konnten alle IMDC-Faktoren mit der Ausnahme von einem erhöhten Calcium auch in diesem Setting als unabhängige Prognosefaktoren bestätigen. [55]

Einfluss tumorspezifischer Faktoren

Obwohl die Patienten mit klarzelligen NZK ein deutlich längeres medianes Überleben im Vergleich mit Patienten, die nicht-klarzellige NZK aufwiesen, verfehlte der Unterschied zwischen den Gruppen knapp die Signifikanzschwelle. Das mediane OS der klarzelligen NZK-Patienten lag bei 32,8 Monaten, das der nicht-klarzelligen bei 11,2 Monaten.

Kroeger et al. verglichen retrospektiv das Outcome von 1963 klarzelligen und 252 nicht-klarzelligen NZK-Patienten und fanden einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten mit nicht-klarzelligen NZK wiesen ein medianes OS von 12,8 Monaten auf, welches vergleichbar ist mit dem Überleben der Patienten mit nicht-klarzelligen NZK unseres Kollektivs. Patienten mit klarzelligen NZK wiesen ein medianes OS von 22,3 Monaten, was kürzer war als das des Kollektivs. [67]

Auch Macleod et al. konnten die nicht-klarzellige Histologie als unabhängigen Risikofaktor für ein kürzeres Überleben herausarbeiten. Die Patienten mit klarzelligen bzw. nicht-klarzelligen NZK, die in der Ära der Target-Therapie behandelt wurden, wiesen in dieser retrospektiven Analyse ein medianes Überleben von 14 bzw. 9 Monaten auf. [46]

Ebenso konnten Kassouf et al. einen signifikanten Unterschied im Überleben nach zytoreduktiver Nephrektomie zugunsten klarzelliger NZK-Patienten beobachten (medianes OS 20,3 vs. 9,7 Monate). [68]

Pal et al. und Procopio et al. hingegen fanden in ihren Analysen keinen signifikanten Unterschied zugunsten der klarzellig differenzierten Tumore. [19, 45]

Patienten, deren Tumor eine sarkomatoide Komponente enthielt, wiesen im untersuchten Patientengut ein deutlich kürzeres medianes Überleben auf, als jene ohne sarkomatoide Tumor-Komponente. Das mediane Überleben der sarkomatoid differenzierten NZK lag bei 9,2 Monaten, das der ohne sarkomatoide Komponente bei 36,3 Monaten.

Auch bei Kassouf et al. konnte eine sarkomatoide Differenzierung sowohl bei klarzelligen als auch bei nicht klarzelligen NZK als Prädiktor für ein schlechteres Outcome identifiziert werden. [68]

Leibovich et al. ermittelten anhand der retrospektiven Analyse von 173 Patienten mit metastasierten NZK das Vorliegen einer sarkomatoiden Histologie neben dem LK-Status, der Symptomatik, der Metastasenlokalisation und dem TSH-Spiegel als unabhängige Risikofaktoren für das Überleben der Patienten und entwarfen aus diesen Faktoren einen Algorithmus, um das Überleben der Patienten nach Therapie zu prognostizieren. [56]

Heng et al. beobachteten ein medianes Überleben von Patienten mit sarkomatoid differenzierten NZK von 22,7 Monaten, bei Patienten ohne sarkomatoide Differenzierung von 8,6 Monaten. Der Überlebensvorteil für Patienten im untersuchten Kollektiv war mit 27,1 sogar deutlich ausgeprägter als der von Heng et al. beobachtete Vorteil von 14,1 Monaten. [21]

Bei Yuasa et al. konnte ein mit dem des Kollektiv vergleichbarer Überlebensvorteil von 28,3 Monaten für NZK ohne sarkomatoide Differenzierung gefunden werden (medianes OS 35,3 vs. 7,0 Monate). [65]

In der Untersuchung des Einflusses des Kerngrades auf das Überleben der Patienten, konnten deutliche Unterschiede registriert werden. Waren NZK gut oder mäßig differenziert, so lag das mediane OS bei 61,0 Monaten, waren sie hingegen schlecht oder undifferenziert, lag es bei 17,7 Monaten.

Obwohl Macleod et al. keinen signifikanten Einfluss des Kerngrades auf das Überleben der Patienten feststellen konnten, überwiegen in der Literatur Analysen, die diesen von uns beobachteten Einfluss untermauern. [46]

Pal et al. stellten in ihrer Analyse von 5.176 Patienten mit fortgeschrittenen NZK das Vorliegen eines schlecht oder undifferenzierten Tumors als unabhängigen Risikofaktor für ein kürzeres Überleben fest. [45]

Auch bei Procopio et al. und bei Culp et al. konnte, neben anderen Faktoren, ein schlecht oder undifferenzierter Tumor als unabhängiger Risikofaktor beobachtet werden. [19, 69]

Auch in Bezug auf die Tumorausbreitung lagen deutliche Unterschiede in den verglichenen Gruppen innerhalb des Kollektivs vor. Patienten, bei denen der Tumor auf die Niere beschränkt war (pT 1 – 2), wiesen ein medianes Überleben von 57,1 Monate auf, welches sichtlich länger war als das der Patienten mit organüberschreitenden Tumoren (pT 3 – 4), die ein medianes Überleben von 18,6 Monaten aufwiesen.

In einer retrospektiven Analyse von 2.478 Patienten aus den Jahren 2005 – 2010 konnten Culp et al. neben verschiedenen anderen Faktoren das Vorliegen eines organüberschreitenden Tumors ($\geq T3$) als unabhängigen Risikofaktor für ein verkürztes tumorspezifisches Überleben identifizieren. [69]

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte bei Macleod et al. das T-Stadium nicht als unabhängigen Risikofaktor bestätigt werden. [46]

Obwohl Patienten mit einer Tumorgöße größer als 7 cm, also größer als die mediane Tumorgöße des Kollektivs, mit 30,6 Monaten ein deutlich längeres medianes Überleben als die Patienten mit kleineren Tumoren aufwiesen (medianes OS 15,2 Monate), konnte der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht als signifikant festgestellt werden.

Leibovich et al. dokumentierten einen medianen Tumordurchmesser von 9,0 cm und konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Überleben abhängig davon finden, ob Patienten eine Tumorgöße kleiner oder größer als den Median aufwiesen. [56]

Demgegenüber fanden Culp et al. das Vorliegen einer Tumorgöße 7 cm als unabhängigen Risikofaktor für ein verkürztes Überleben. [69]

Einfluss metastasenspezifischer Faktoren

Wie in einigen der vorausgehenden Outcome-Analysen, war die Metastasenlast der Patienten des untersuchten Kollektivs, gemessen anhand der Anzahl der Metastasen, mit einem signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten assoziiert. [7, 9, 36, 54, 57, 59, 60, 62, 65] Der Cut-Off zwischen den verglichenen Gruppen wurde dabei bei fünf Metastasen gesetzt, was der medianen Metastasenanzahl des Kollektivs entsprach. Patienten mit weniger als fünf Metastasen wiesen ein medianes OS von 36,3 Monaten auf, Patienten mit fünf oder

mehr Metastasen von 13,6 Monaten. Der Einfluss der Metastasenanzahl zeigte sich auch in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor für ein verkürztes Überleben.

Obwohl die Anzahl der Metastasen von verschiedenen anderen Autoren als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert wurde, ist der Vergleich mit der Literatur dadurch erschwert, dass der Cut-Off der Metastasenanzahl zwischen den verglichenen Patientengruppen unterschiedlich angesetzt wurde. Meist unterschieden andere Studien Patienten mit einer Metastase mit Patienten mit mehr als einer Metastase. [7, 9, 36, 54, 57, 59, 60, 62, 65]

Bereits vor mehr als 20 Jahren konnten Elson et al. und Palmer et al. das Vorliegen von mehr als einer Metastase bei Patienten mit NZK als unabhängigen Risikofaktor für ein verkürztes Überleben beobachten. [54, 62]

Manola et al. untersuchten das Outcome von 3.748 Patienten mit fortgeschrittenen NZK und konnten bei Patienten mit fünf oder mehr Metastasen ein medianes OS von 0,56 Jahren beobachten. Je weniger Metastasen die Patienten aufwiesen, desto länger war das mediane OS. Das Vorliegen von mehr als einer Metastase wurde neben anderen Faktoren in den entwickelten Prognoseindex aufgenommen, der zur Abschätzung des Überlebens von Patienten mit fortgeschrittenen NZK dienen sollte. Auch wenn dieses Modell mit einem Patientengut, das aus der Ära vor Einführung der Target-Therapie stammte, entwickelt wurde, konnte eine gute Übereinstimmung im Test von Patienten mit zielgerichteter Systemtherapie gezeigt werden. [57]

Im Gegensatz dazu konnten Heng et al. keinen signifikanten Einfluss des Vorliegens von mehr als einer Metastase bei Patienten mit metastasierten NZK unter Target-Therapie zeigen. Das mediane OS der untersuchten Patienten mit einer Metastase lag bei 26,4 Monaten und war nur geringfügig länger als das von Patienten mit mehr als einer Metastase, die ein medianes OS von 21,1 Monaten aufwiesen. [21]

Auch Procopio et al. konnten in ihrer Analyse von 336 Patienten unter Target-Therapie die Metastasenanzahl nicht als unabhängigen Risikofaktor bestätigen, obwohl die Unterschiede zwischen den Gruppen in der univariaten Analyse signifikant waren. [19]

Die Ergebnisse dieser Studien werfen die Frage auf, ob der Unterschied zwischen den Gruppen deutlicher gewesen wäre, wenn sie den Cut-Off ebenfalls, wie in unserer Studie, höher angesetzt hätten.

Gleichermaßen wie die Metastasenanzahl ist auch die Anzahl durch die Metastasierung betroffener Organe ein Surrogat-Parameter für die Metastasenlast eines Patienten. Im untersuchten Kollektiv wiesen Patienten mit Metastasen in nur einem Organ ein medianes OS von 36,3 Monaten auf, was deutlich länger war als das Überleben bei mehr als einem betroffenen Organ (medianes OS 15,2 Monate). Der Einfluss der Anzahl der betroffenen Organe verfehlte jedoch in der multivariaten Analyse die Signifikanzschwelle und konnte nicht als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden.

Im Gegensatz dazu konnten Yu et al. in ihrer unizentrischen Studie von 96 Patienten mit metastasierten NZK die Anzahl der von der Metastasierung betroffenen Organe (≥ 2) neben einer kompletten Metastasektomie, einem T-Stadium >3 und einem krankheitsfreien Intervall von kleiner als einem Jahr als unabhängigen Risikofaktor für ein verkürztes Überleben ermitteln. Das mediane Überleben bei nur einem betroffenen Organ lag bei 31 Monaten, bei zwei oder mehr betroffenen Organen bei 17 Monaten. Mit einem Überlebensbenefit von 21,1 Monaten war der Unterschied im medianen Überleben unseres Kollektivs sogar größer als der von Yu et al. beobachtete von 14 Monaten. [70]

In der Analyse der organspezifischen Metastasen des vorliegenden Kollektivs konnte in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied in den Überlebenskurven bei Vorliegen von Lebermetastasen sowie retroperitonealen und supradiaphragmalen Lymphknotenmetastasen ermittelt werden. Allerdings konnte keine dieser Metastasenlokalisationen in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden.

Das Vorliegen von Lungenmetastasen war im untersuchten Kollektiv nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben der Patienten assoziiert (medianes OS mit bzw. ohne Lungenmetastasen 24,2 bzw. 30,6 Monate).

Dieses Ergebnis war stimmig mit anderen Outcome-Analysen von metastasierten NZK-Patienten, bei denen Lungenmetastasen keine Assoziation zum Überleben der Patienten hatten. [6, 9, 20, 57, 60, 65]

Lebermetastasen machten in unserem Kollektiv einen Überlebensunterschied von 13,2 Monaten zugunsten der Patienten ohne Lebermetastasen aus (medianes OS 14,4 vs. 27,6 Monate). Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren, die Unterschiede zwischen 5 und 9,1 Monaten dokumentierten, war dieser innerhalb unseres Kollektivs sogar noch stärker ausgeprägt. [7, 9, 20, 59]

Jedoch waren Lebermetastasen, wie auch bei Motzer et al. und Atzpodien et al., trotz signifikantem Unterschied in der univariaten Analyse in der multivariaten Analyse nicht signifikant mit dem Überleben der Patienten assoziiert. [9, 20]

Bei Negrier et al. hingegen war das Vorliegen von Lebermetastasen einer der stärksten unabhängigen Risikofaktoren für ein verkürztes Überleben. Die HR für Patienten mit Lebermetastasen lag bei 2,8. [59] Ebenso waren bei Mekhail et al. Lebermetastasen ein unabhängiger Risikofaktor. [7]

McKay et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Analyse von 2.027 IMDC-Patienten den Stellenwert von Leber- und Knochenmetastasen auf Patienten mit metastasierten NZK unter Target-Therapie. 34% der Patienten wiesen Knochen-, 19% Lebermetastasen auf. Das mediane OS von Patienten mit und ohne Lebermetastasen lag bei 14,3 und 22,2 Monaten, das der Patienten mit und ohne Knochenmetastasen bei 14,9 und 25,1 Monaten. Beide Metastasenlokalisationen waren in der multivariaten Analyse mit einem signifikant schlechteren OS assoziiert. Durch Hinzufügen von Leber- und Knochenmetastasen zum IMDC-Risikoscore, konnte in dieser Analyse die prognostische Aussagekraft dieser Risikostratifizierung von Patienten signifikant verbessert werden. [71]

Auch wenn Knochenmetastasen von McKay et al. und mehreren anderen Autoren als unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes Überleben gefunden wurden, konnten die Ergebnisse unseres untersuchten Kollektivs diesen Stellenwert nicht wiedergeben. [9, 59, 60, 64, 71] Obwohl das mediane OS der Patienten mit Knochenmetastasen um 9,1 Monate kürzer war als das der Patienten ohne solche Metastasen, war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant (medianes OS 21,5 vs. 30,6 Monate).

Vor 20 Jahren waren Lopez Hänninen et al. diejenigen, die als erste das Vorliegen von Knochenmetastasen als unabhängigen Risikofaktor für Patienten mit metastasierten NZK dokumentierten. [64]

Bei Negrier et al. und Atzpodien et al. konnte ein Überlebensvorteil von 7 bzw. 10 Monaten für Patienten ohne Knochenmetastasen dokumentiert werden (medianes OS 15,7 vs. 8,8 Monate bzw. medianes OS medianes OS 22 vs. 12 Monate). In beiden Analysen waren vorliegende Knochenmetastasen ein unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes Überleben. [9, 59]

Auch Patil et al. konnten in ihrer prospektiven Studie, die das Outcome von Patienten unter Sunitinib und IFN- α verglichen, in beiden Therapiearmen das Vorliegen von Knochenmetastasen als unabhängigen Risikofaktor identifizieren. [60]

Obwohl das mediane OS in unserem Kollektiv bei vorliegenden Hirnmetastasen bei nur 9,2 Monaten lag und im Vergleich mit dem medianen Überleben von Patienten ohne Hirnmetastasen, die ein medianes OS von 27,6 Monaten aufwiesen, deutlich verkürzt war, war der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant.

Im Vergleich mit der Literatur wird ersichtlich, dass Hirnmetastasen meist ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an klinischen Studien darstellen und damit der Einfluss einer zerebralen Metastasierung auf das Überleben in den meisten Outcome-Analysen nicht evaluiert werden konnte.

Heng et al. untersuchten das Outcome von 768 von 2210 Patienten, die sich aufgrund verschiedener Kriterien nicht zur Teilnahme an klinischen Studien qualifizierten. Das Vorliegen von Hirnmetastasen war dabei eines der am häufigsten gefundenen Ausschlusskriterien. Das mediane OS der Patienten mit Ausschlusskriterien für klinische Studien war mit 12,5 Monaten deutlich schlechter als das der für klinische Studien geeigneten Patienten (medianes OS 28,4 Monate). [66]

Eine Studie, die Patienten mit Hirnmetastasen nicht ausschloss, war die retrospektive Outcome-Analyse von 63 japanischen Patienten mit metastasierten NZK unter Sunitinib von Yuasa et al.. Das mediane OS bei vorliegenden Hirnmetastasen lag bei 6,4 Monaten und war signifikant kürzer als das mediane OS der Patienten ohne zerebrale Metastasen (medianes OS 35,5 Monate). Zudem war das Vorliegen von Hirnmetastasen in dieser Studie ein unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes Überleben. [65]

Sowohl das Vorliegen von retroperitonealen, als auch von supradiaphragmalen LK-Metastasen war in unserem Kollektiv mit einem verkürzten Überleben assoziiert. Der Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne retroperitonealen bzw. supradiaphragmalen LK lag bei 21,4 und 24,7 Monaten (medianes OS mit und ohne retroperitoneale LK 36,6 vs. 15,2 Monate, medianes OS mit und ohne supradiaphragmale LK 10,8 vs. 35,5 Monate).

Bei Mekhail et al. hatten Patienten mit retroperitonealen LK ein medianes OS von 9,8 Monaten und Patienten ohne retroperitoneale LK von 16,6 Monaten. Der negative

Einfluss von retroperitonealen LK konnte in dieser retrospektiven Studie von 353 Patienten mit metastasierten NZK auch in der multivariaten Analyse gefunden werden. Allerdings waren mediastinale LK bei diesem Kollektiv nicht mit einem Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten assoziiert. [7]

Auch Leibovich et al. konnten den retroperitonealen LK-Status als unabhängigen Risikofaktor für das von ihnen untersuchte Kollektiv von metastasierten NZK identifizieren. Der Einfluss von mediastinalen LK-Metastasen wurde in dieser Studie nicht untersucht. [56]

Ebenso wie in unserem Kollektiv war bei Atzpodien et al. der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne LK-Metastasen in der univariaten Analyse signifikant unterschiedlich, in der multivariaten Analyse jedoch konnte kein unabhängiger Stellenwert gefunden werden. [9]

Auch Negrier et al. konnten den in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss von mediastinalen Metastasen nicht in der multivariaten Analyse bestätigen. Das Vorliegen von retroperitonealen Metastasen wurde dabei nicht getestet. [59]

Allerdings existieren auch einige Studien, in denen weder ein Einfluss von retroperitonealen, noch von supradiaphragmalen LK-Metastasen gefunden wurde, sodass sich die Rolle einer LK-Beteiligung bei metastasierten NZK-Patienten nicht eindeutig präsentierte. [6, 20, 57, 65]

Auch wenn in unserem Kollektiv das mediane Überleben von Patienten mit symptomatischen Metastasen deutlich kürzer war als das der asymptomatischen Patienten, war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (medianes OS 16,7 vs. 31,7 Monate).

In einer Studie von Patienten mit metastasierten NZK aus der Immuntherapie-Ära war die körperliche Symptomatik ein unabhängiger Risikofaktor für verkürztes Überleben. Allerdings umfasste diese Symptomatik nicht nur metastasenbedingte Probleme, wie muskuloskelettale und respiratorische Beschwerden, sondern auch durch die Tumorerkrankung im Allgemeinen bedingte Symptome wie Gewichtsverlust, Inappetenz und andere gastrointestinale Beschwerden. [56]

Einfluss der Therapie

Zytoreduktive Nephrektomie

Historische Indikationen für die Entfernung der tumortragenden Niere bei gleichzeitig vorliegenden Metastasen waren vor allem symptomatisch bedingte Situationen wie unkontrollierbare Schmerzen, ausgeprägte Hämaturie, paraneoplastische Symptome und unkontrollierbarer Bluthochdruck. In seltenen Fällen konnte zudem eine spontane Regression von Metastasen nach Nephrektomie (Nx) beobachtet werden. Mit Einführung der Immuntherapien änderte sich die Rationale für die Nx in diesem Setting. [72, 73]

In zwei prospektiven, randomisierten klinischen Studien der EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) und der SWOG (Southwest Oncology Group) konnte ein Überlebensvorteil für Patienten mit metastasierten NZK, die eine zytoreduktive Nx gefolgt von einer Interferon-Therapie erhielten, verglichen mit Patienten, die ausschließlich eine Immuntherapie mit Interferonen erhielten, gezeigt werden. [33, 34] Die beiden Studien umfassten insgesamt 331 Patienten und basierten auf identischen Studienprotokollen. Die Patientenkollektive bestanden aus metastasierten Nierenzellkarzinom-Patienten, die keine vorhergehende Therapie erhalten hatten und deren Primärtumor als resektabel eingestuft wurde. Die kombinierte Analyse der beiden Studien konnte einen Überlebensvorteil von 5,8 Monaten für Patienten, die vor der Immuntherapie einer Nx erhalten hatten, zeigen (medianes OS 13,6 vs. 7,8 Monate) und damit den Stellenwert der Nephrektomie bei metastasierten Patienten in der Immuntherapie-Ära verdeutlichen. [32] Nachteile der Studien lagen darin, dass keine Identifikation der histologischen Subtypen und keine Risikostratifizierung der Patienten vorgenommen wurde.

In unserem Patientenkollektiv konnte ein Überlebensvorteil von 25,4 Monaten durch die Durchführung einer zytoreduktiven Nx gezeigt werden. Das mediane OS lag in der Gruppe mit Nx bei 32,8 Monaten, das der ohne Nx bei 7,4 Monaten. Die Durchführung einer Nx konnte auch in der Multivariatanalyse als unabhängiger Prognosefaktor für ein verlängertes Überleben bestätigt werden.

Eine große retrospektive multizentrische Analyse seit Einführung der zielgerichteten Systemtherapien stammt von Heng et al. aus dem Jahr 2014. Diese Analyse umfasst Daten von 1.658 Patienten der IMDC mit metastasierten NZK aus den Jahren 2005 - 2013, von denen 982 eine Nx und 676 keine Nx erhielten. Die Patienten, die einer Nx

unterzogen wurden, hatten im Vergleich bessere IMDC-Risikoprofile, waren häufiger sarkomatoid differenziert, wiesen seltener Leber- und Knochenmetastasen auf und hatten außerdem seltener nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome. Der Überlebensvorteil für nephrektomierte Patienten lag bei 11 Monaten und war signifikant (medianes OS 20,6 vs. 9,6 Monate). Durch Subgruppenanalysen konnte jedoch auch gezeigt werden, dass Patienten mit einem erwarteten Überleben von weniger als 12 Monaten kaum und Patienten mit vier oder mehr der IMDC-Risikofaktoren gar nicht von einer Nx profitieren dürften. [66] Auch in unserem Kollektiv lagen Unterschiede zwischen Patienten, die eine Nx erhielten, und denen, die keine erhielten, vor. Wie auch bei Heng et al. wiesen unsere Nx-Patienten bessere IMDC-Risikoprofile und seltener nicht-klarzellige NZK auf. [66] Außerdem hatten sie häufiger einen besseren Performance Status, seltener Metastasen in mehr als einem Organ und waren seltener in retroperitoneale und supradiaphragmale LK metastasiert. Zudem wurden in dieser Gruppe deutlich häufiger chirurgische Entfernungen von Metastasen vorgenommen.

Eine kleinere retrospektive Analyse der IMDC zeigte ähnliche Ergebnisse zugunsten der zytoreduktiven Nx in der Target-Therapie-Ära. Das Patientenkollektiv umfasste 314 synchron metastasierte NZK-Patienten aus den Jahren 2004 - 2008, von denen 201 einer Nx unterzogen wurden und 113 ausschließlich eine Systemtherapie erhielten. Das mediane Überleben lag bei 19,8 bzw. 9,4 Monaten und war damit signifikant länger für nephrektomierte Patienten. Jedoch konnte auch hier schon für Hochrisiko-Patienten nur ein marginaler Vorteil gezeigt werden. Ebenso zeigte sich für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und Hirnmetastasen nur ein geringer Überlebensbenefit durch Nx. [35]

Conti et al. untersuchten 20.104 Patienten der SEER-Datenbank der USA (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) aus den Jahren 1993 – 2010 und verglichen das Überleben von nephrektomierten und nicht nephrektomierten metastasierten NZK-Patienten in der Immun- und Target-Therapie-Ära. Obwohl festgestellt werden konnte, dass die Häufigkeit der zytoreduktiven Nx seit Einführung der Target-Therapien abnahm, war sie auch in der Zeit nach 2005 ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben der Patienten. In der Immuntherapie-Ära lag das mediane Überleben der Patienten bei 13 Monaten mit und bei 3 Monaten ohne Nx, in der Target-Therapie-Ära bei 19 und 4 Monaten. [37]

Bamias et al. führten retrospektiv eine multizentrische Analyse von 186 primär metastasierten NZK-Patienten durch und zeigten einen Überlebensvorteil von 14,9 Monaten für Patienten, die neben einer Systemtherapie mit Sunitinib zusätzlich eine Nephrektomie erhalten hatten (medianes OS 23,9 vs. 9,0 Monate). Die Patienten, bei denen eine Nx durchgeführt wurde, wiesen u.a. einen besseren Allgemeinzustand, einen besseren MSKCC- und Heng-Risikoscore und seltener Leber- und Hirnmetastasen auf. In der Multivariatanalyse zeigte sich neben den MSKCC- und IMDC-Risikoscores das Durchführen einer Nephrektomie als unabhängiger Faktor mit Einfluss auf das Überleben der Patienten. [74]

Einen vergleichbaren Überlebensvorteil für nephrektomierte Patienten von 14 Monaten erbrachte eine retrospektive Analyse der SEER-Datenbank von Abern et al. aus den Jahren 2005 – 2009, in denen das Outcome von 7.143 primär metastasierten NZK untersucht wurde (medianes OS 20 vs. 6 Monate). Ebenso war hier die Durchführung einer Nx ein unabhängiger Prognosefaktor für längeres Überleben. [75]

Kassouf et al. verglichen retrospektiv das Outcome von 512 klarzelligen NZK und 92 nicht-klarzelligen NZK, die eine zytoreduktive Nx erhalten hatten. Patienten mit nicht-klarzelligen NZK waren jünger, hatten häufiger positive LK und häufiger sarkomatoid differenzierte Tumoren. Das mediane Überleben der nicht-klarzelligen NZK war mit 9,7 Monaten deutlich kürzer als das der klarzelligen NZK, die im Median 20,3 Monate überlebten. Dieser Unterschied war auch nach Anpassung an das T-Stadium, das Grading, den Performance Status, das Alter und sarkomatoide Differenzierung signifikant. [68]

Auch wenn diese Ergebnisse bedeuten, dass Patienten mit nicht-klarzelligen NZK nach Nx deutlich kürzer überleben, konnten Aizer et al. in ihrer retrospektiven Analyse von 591 Patienten mit nicht-klarzelligen NZK einen Überlebensbenefit durch zytoreduktive Nx unabhängig von der Histologie zeigen. Patienten mit nicht-klarzelligen NZK, die eine zytoreduktive Nx erhalten hatten, wiesen eine geringere NZK-spezifische und eine geringere Gesamtmortalität auf als solche, die keine Nx erhalten hatten. Dieses Ergebnis konnte bei einer Subgruppenanalyse auch für Patienten aus der Target-Therapie-Ära bestätigt werden. Das mediane OS konnte durch Nx von 6 auf 14 Monate signifikant verlängert werden. Die Histologie alleine sollte also kein Ausschlussfaktor in der Entscheidung sein, ob ein Patient eine Nx erhalten soll oder nicht. [76]

Mit der Frage, ob dies auch für sarkomatoid differenzierte NZK zutrifft, beschäftigten sich Shuch et al. in ihrer retrospektiven Analyse von 417 NZK, die einer Nx unterzogen worden, und von denen 15% sarkomatoid differenziert waren. Das mediane Überleben der Patienten mit sarkomatoid differenzierten NZK war mit 4,9 Monaten deutlich kürzer als das der Patienten ohne sarkomatoide Bestandteile (medianes OS 17,7 Monate). Je höher der sarkomatoide Anteil war, desto schlechter war die Prognose der Patienten. Shuch et al. wiesen jedoch auch darauf hin, dass durch die Varianz der sarkomatoiden Anteile die präoperative Entscheidung schwierig und dass für dieses Patientenkollektiv die Identifizierung von relevanten Biomarkern wichtig sei, um eine Selektion zu treffen, welche Patienten innerhalb dieses Patientenguts von einer Nx profitieren. [77]

Die Tatsache, dass nicht alle Patienten mit metastasierten NZK von einer zytoreduktiven Nx profitieren dürften, brachten nicht nur Heng et al. vor, die den Nutzen für Patienten mit einem erwarteten Überleben kleiner als einem Jahr sowie vier oder mehr der IMDC-Risikofaktoren in Frage stellten. [66]

Auch Mathieu et al. fanden in ihrer retrospektiven Analyse von 351 primär metastasierten NZK-Patienten keinen Nutzen durch Nx für Hochrisiko-Patienten und schlechtem Performance Status, auch wenn der Überlebensvorteil des Gesamtkollektivs durch Nx signifikant war (medianes OS 38,1 vs. 16,4 Monate). [36] Ebenso identifizierten You et al. in ihrer retrospektiven Analyse von 171 primär metastasierten NZK neben dem Performance Status den LK-Status, einen niedrigen Hb und eine Neutrophilie als Risikofaktoren für Patienten, nicht von einer Nx zu profitieren. Nach You et al. profitierten nur Patienten mit keinem oder einem dieser Risikofaktoren, auch wenn der Nutzen durch Nx für das gesamte Patientenkollektiv signifikant war (medianes OS 19,9 vs. 11,7 Monate). [78]

Culp et. al fanden symptomatische Metastasen, Lebermetastasen, retroperitoneale und supradiaphragmale LK-Metastasen, ein T-Stadium ≥ 3 und die beiden Laborwerte LDH und Albumin als Risikofaktoren, nicht durch eine zytoreduktive Nx zu profitieren. [79]

In einer retrospektiven Analyse der SEER-Datenbank von Culp et al. aus der Ära der Target-Therapie konnten neun Risikofaktoren für ein verkürztes Überleben nach zytoreduktiver Nx identifiziert werden: Hohes Alter, Afroamerikanische Rasse, T-Stadium ≥ 3 , schlechter oder undifferenzierter Kerngrad, Tumorgroße ≥ 7 cm,

regionale sowie distaler Lymphknotenbefall, viszerale Fernmetastasen und sarkomatoide Differenzierung. [69]

Diese verschiedenen Analysen lassen deutlich werden, dass aktuell die Selektion für eine zytoreduktive Nephrektomie schwierig ist. Von einigen Autoren wird die präoperative VEGF-gezielte Therapie als Lackmustest für Patientenselektion für Nx vorgeschlagen. [80] Vorausgehende Studien haben bereits die Durchführbarkeit und Sicherheit für diesen Ansatz für Bevacizumab, Sunitinib und Pazopanib gezeigt. [80-82] Zusätzlich hat eine Meta-Analyse von zwei Studien mit präoperativer Applikation von Sunitinib gezeigt, dass diese dazu genutzt werden kann, um Patienten mit einem erwarteten Langzeitüberleben und somit einem Vorteil durch zytoreduktive Nx zu selektionieren. Patienten mit mittlerem Risikoprofil nach MSKCC hatten ein medianes OS von über zwei Jahren, wohingegen MSKCC-Hochrisiko-Patienten und Patienten mit Progression während der präoperativen Therapie ein schlechtes Outcome aufwiesen. [83]

Die Ergebnisse des untersuchten Kollektivs konnten ebenfalls zeigen, dass für verzögert nephrektomierte Patienten kein signifikanter Nachteil für das Überleben darstellte. Das mediane Überleben in der primär nephrektomierten Gruppe lag bei 32,8 Monaten, das der verzögert nephrektomierten Patienten bei 35,5 Monaten. Das Überleben beider Gruppen war dabei signifikant besser als das der Patienten, die keine Nx erhielten (medianes OS 7,4 Monate). Diese Ergebnisse würden die Theorie, dass eine präoperative Systemtherapie mit dem Ziel der Selektion eingesetzt werden könnte, unterstützen.

Die Übersicht der Literatur macht deutlich, dass seit Einführung der zielgerichteten Therapien bis zum heutigen Zeitpunkt nur retrospektive Analysen zur Bewertung der Rolle der zytoreduktiven Nx vorliegen. Aktuell laufen zwei prospektive, randomisierte Studien, die den Stellenwert und den optimalen Zeitpunkt der Nx bei Patienten mit metastasierten NZK untersuchen, und deren Ergebnisse abzuwarten sind. Zum einen ist dies die CARMENA-Studie, die den alleinigen Einsatz von Sunitinib mit einer Nx und anschließender Sunitinib-Applikation vergleicht, zum anderen werden in der SURTIME-Studie primär und verzögert nephrektomierte Patienten gegenübergestellt. [84, 85]

Lymphadenektomie und Adrenalektomie

Im untersuchten Kollektiv konnte weder durch die Durchführung einer zur Nx simultanen Lymphadenektomie (LAE), noch durch die Durchführung einer Adrenalektomie ein signifikanter Überlebensbenefit beobachtet werden.

Diese Beobachtungen sind konform mit den Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit von Bekema et al., die sich mit dem Nutzen einer LAE und Adrenalektomie bei lokal fortgeschrittenen NZK auseinander setzte. In dieser Arbeit konnte in den eingeschlossenen Studien kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Patientengruppen mit LAE verglichen mit Gruppen, die keine LAE simultan zur Nx erhalten hatten, gefunden werden. Ebenso konnte in der Übersicht der Studien, die die Nx mit Nx und simultaner Adrenalektomie verglichen, kein signifikanter Überlebensvorteil gefunden werden. [30]

Blom et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten Studie 383 Patienten mit simultaner LAE mit 389 Patienten, die keine LAE simultan zur Nx erhielten. Lediglich 4% der lymphadenektomierten Patienten wiesen Metastasen auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, in der Zeit bis zur Progression und im progressionsfreien Überleben in beiden Gruppen festgestellt werden. Das mediane Überleben in beiden Gruppen lag bei 15 Jahren und war damit deutlich länger als das des untersuchten Kollektivs. [86] In der Gruppe, die einer LAE unterzogen wurde, lag das mediane OS bei 27,6 Monaten, das der Patienten ohne LAE bei 24,0 Monaten. Dieser große Unterschied ist vermutlich durch die Tatsache zu erklären, dass in der Studie von Blom et al. ausschließlich Patienten mit lokal fortgeschrittenen NZK ohne Fernmetastasen eingeschlossen wurden. [86]

Barrisford et al. zeigten in einer Übersichtsarbeit, dass die LAE bei NZK zu Staging-Zwecken eingesetzt werden kann. Prä- und intraoperative Risikobeurteilung kann zu der Entscheidung beitragen, ob eine Entfernung der LK durchgeführt werden sollte. Während Patienten mit klinisch unauffälligen LK nicht durch eine LAE profitieren dürften, könnte sie doch einen Vorteil für Patienten mit klinisch positiven LK, Hochrisiko-Patienten für Mikrometastasen und metachronen LK-Metastasen darstellen. [87]

Das mediane Überleben der Patienten, die einer simultanen Adrenalektomie unterzogen wurden, lag bei 20,2 Monaten und war damit sogar kürzer als das der Patienten, die keine Adrenalektomie erhalten hatten (medianes OS 27,6 Monate), auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war.

Die Häufigkeit von Metastasen in den Nebennieren wird in der Literatur mit 3,0 – 4,5%, bei präoperativ radiologisch auffälligen Läsionen mit 13% angegeben und die Empfehlung für eine Entfernung ausschließlich bei präoperativ auffälliger Bildgebung der Nebenniere ausgesprochen. [88-91]

Kabayashi et al. fanden in ihrer retrospektiven Analyse von 393 Patienten, von denen 165 einer Adrenalektomie unterzogen wurden, dass lediglich 5 davon Metastasen aufwiesen. Bei nur einem Patienten waren die histologisch identifizierten Metastasen vorher nicht in der Bildgebung vermutet worden. Bei allen Patienten ohne Adrenalektomie gab es während des gesamten Follow-Ups keinen Hinweis auf Metastasen der Nebenniere. [89]

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Su et al. wurde das Outcome von 11.736 Patienten untersucht. Die Durchführung einer Adrenalektomie führte zu keinem signifikanten Überlebensvorteil der Patienten. Die Sensitivität und Spezifität der präoperativen Bildgebung der Nebenniere lagen bei 92% bzw. 95%. [91]

Die Ergebnisse von Kobayashi et al. und Su et al. lassen deutlich werden, dass Metastasen in den Nebennieren selten sind und die meisten Metastasen im präoperativen Staging detektiert werden. [89, 91]

Metastasektomie

Ebenso wie die Diskussion um den Stellenwert der Nephrektomie, ist auch die Diskussion um den Stellenwert der Metastasektomie (Mx) seit Einführung der neuen zielgerichteten Systemtherapien für Patienten mit metastasierten NZK aktuell. Barney und Churchill beschrieben 1939 die erste Durchführung einer pulmonalen Mx bei einer Patientin mit einem metastasiertem Nierenzellkarzinom, die erst 23 Jahre später an einem kardiovaskulären Ereignis verstarb. [92] Während der letzten 60 Jahre war die operative Entfernung von Metastasen die einzige erfolgsversprechende Alternative für Patienten aufgrund fehlender effektiver medikamentöser Möglichkeiten. [93] Aber auch wenn durch die neuen zielgerichteten Systemtherapien durchaus Stabilisierungen von Metastasen möglich sind, sind komplette Remissionen ohne operatives Eingreifen sehr selten. [70, 94, 95]

Im untersuchten Kollektiv konnte das mediane OS durch die Durchführung einer Mx von 13,6 auf 54,4 Monate signifikant verlängert werden. Dieser Einfluss konnte auch in der Multivariatanalyse bestätigt werden. Nachteile in der Untersuchung lagen darin, dass nicht erhoben wurde, ob die Mx komplett oder inkomplett waren und die Intentionen zur Mx – kurativ oder palliativ – nicht berücksichtigt wurden. Zudem

wurde der Zeitpunkt der Mx im Therapieregime nicht erhoben, sodass keine Aussage gemacht werden konnte, ob eine Mx simultan oder erst im Verlauf in Bezug auf die Nx oder eine Systemtherapie durchgeführt werden sollte und zusätzlich keine Aussage darüber gemacht werden konnte, ob es sich bei den Mx um die Resektionen von synchronen oder metachron zusätzlich aufgetretenen Metastasen handelte. Außerdem lagen in den beiden Therapiegruppen deutliche Unterschiede vor. Erwartungsgemäß wiesen die Patienten in der Gruppe ohne Mx häufiger einen schlechteren Performance Status sowie häufiger multiple und multilokuläre Metastasen auf. Außerdem waren in dieser Gruppe u.a. nicht-klarzellige NZK und Metastasen in retroperitonealen und supradiaphragmalen LK häufiger vertreten.

Die aktuell größte systematische Übersichtsarbeit zu lokalen Therapieoptionen bei Nierenzellkarzinom-Metastasen stammt von Dabestani et al. aus dem Jahr 2014. [11] Dabestani et al. bewerteten 16 verschiedene retrospektive vergleichende Studien zu lokalen Therapiemöglichkeiten von Metastasen des NZK und deren Therapieresultat, die in den Jahren 2000 - 2014 veröffentlicht wurden. Die Therapieoptionen umfassten Mx, verschiedene Formen der Radiotherapie und keine lokale Intervention. Die analysierten Kollektive beinhalteten sowohl synchron als auch metachron in sämtliche Organe metastasierte Patienten mit NZK, ausgenommen diejenigen, die ausschließlich Metastasen in der ipsilateralen Nebenniere und retroperitonealen Lymphknoten aufwiesen. Die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit deuten darauf hin, dass bei synchronen oder metachronen Metastasen die komplette chirurgische Resektion angestrebt werden sollte. Es konnte bei kompletten Metastasenresektionen sowohl ein Überlebensbenefit als auch eine verbesserte lokale Symptomkontrolle, wie beispielsweise eine Schmerzreduktion bei symptomatischen Knochenmetastasen, beobachtet werden, verglichen mit inkompletten oder nicht durchgeführten Metastasektomien. Als weiteres Benefit der kompletten chirurgischen Metastasenresektion konnte die Verzögerung oder das Absetzen einer Systemtherapie und der damit verbundenen Toxizität erfasst werden. [11]

Kwak et al. verglichen retrospektiv 62 Patienten mit kompletter oder keiner Mx, bei denen syn- oder metachrone Metastasen in verschiedenen Organen vorlagen, wobei meist die Lunge betroffen war (48%). Patienten mit Systemtherapie, ohne vorangegangene Nx oder mit inkompletter Mx wurden ausgeschlossen. Durch die Durchführung einer kompletten Mx konnte im Vergleich das mediane Überleben von

8,4 auf 36,5 Monate verlängert werden. Die Mx war unter allen untersuchten Prognosefaktoren der einzige unabhängige Faktor mit Einfluss auf das OS in der multivariaten Analyse. [96]

Russo et al. verglichen 2007 retrospektiv 91 Patienten, bei denen entweder eine komplette Mx oder eine inkomplette bzw. palliative bzw. keine Mx nach Nx durchgeführt wurde. Die Metastasen waren dabei hauptsächlich in der Lunge lokalisiert (44%). Ebenso wie bei Kwak et al. konnte ein deutlicher Überlebensvorteil für komplett metastasectomierte Patienten gezeigt werden (medianes OS 30 vs. 12 Monate). [93]

Auch Eggener et al. konnten 2008 in ihrer retrospektiven Analyse von 129 Patienten mit metachronen Metastasen einen Überlebensvorteil für metastasectomierte Patienten verzeichnen (medianes OS 45 vs. 21 Monate). Innerhalb der Mx konnten in 91% komplette Resektionen erreicht werden, die Metastasen waren dabei hauptsächlich in der Lunge lokalisiert (64%). Als unabhängige Risikofaktoren wurden die Nicht-Durchführung einer Metastasektomie und der MSKCC-Risikoscore identifiziert. [97]

Vergleicht man den Überlebensvorteil durch Mx mit den Ergebnissen unseres untersuchten Kollektivs (medianes OS 54,4 vs. 13,6 Monate), so wird ersichtlich, dass bei diesen unizentrischen Untersuchungen ebenfalls mehr als eine Verdoppelung des medianen OS erreicht werden konnte, wobei das absolute mediane OS im untersuchten Kollektiv mit Mx deutlich länger war als in den vorliegenden Studien, obwohl darin auch Patienten mit inkompletten Mx eingeschlossen waren. [93, 96, 97]

Die Ergebnisse einer retrospektiven, unizentrischen Analyse von Vogl et. al aus dem Jahr 2006 geben Anlass zu der Annahme, dass der Überlebensvorteil durch Mx auch für inkomplette Mx gilt. Es wurde das Outcome von 99 Patienten mit syn- oder metachronen NZK-Metastasen an verschiedenen Lokalisationen, hauptsächlich in der Lunge (61%), analysiert. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten zudem eine Systemtherapie durch Zytokine. Lediglich 21% der untersuchten Patienten, die metastasectomiert wurden, konnten komplett saniert werden. Trotzdem war die Durchführung einer Mx - neben dem Kerngrad, dem CRP und dem LDH – ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben der Patienten. [98]

Neuere Analysen, die teilweise auch Patienten enthalten, die neue zielgerichtete Target-Therapeutika erhielten, sprechen allerdings eher dafür, dass lediglich die komplette Mx einen Überlebensvorteil mit sich bringt. [44, 70, 99]

Alt et al. untersuchten retrospektiv 887 Patienten mit verschiedenen multiplen syn- oder metachronen Metastasen, die hauptsächlich in der Lunge lokalisiert waren (39% nur Lungenmetastasen, 40% Lungen- und andere Metastasen), und verglichen das Outcome von kompletten und inkompletten Mx. Bei nur 14% der Patienten konnte eine komplette Sanierung erreicht werden und dadurch das mediane OS von 15,6 auf 48,0 Monate im Vergleich mit inkompletten Mx signifikant verlängert werden. Dieser Überlebensvorteil für komplett sanierte Patienten konnte dabei auch innerhalb von Subgruppenanalysen von Patienten mit nur oder nicht nur Lungenmetastasen gefunden werden. [44]

Bei Naito et al. konnte in einer retrospektiven, multizentrischen Analyse von 556 metastasektomierten Patienten die inkomplette Mx – neben Hirnmetastasen, CRP und High-grade-Tumoren – als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Das mediane Überleben konnte durch komplette Mx verglichen mit inkompletten Mx von 31,9 auf 109,8 Monate signifikant verlängert werden. [99]

Yu et al. verglichen retrospektiv das Outcome von 96 Patienten mit metastasierten NZK, wobei in 32% eine komplette, in 12% eine inkomplette und in 56% keine Mx durchgeführt wurde. Dabei konnte lediglich ein signifikanter Unterschied im Überleben für Patienten mit kompletter Mx verglichen mit keiner Mx beobachtet werden (medianes OS 52 Monate vs. 22 Monate). Im Vergleich zwischen inkompletter und keiner Mx schien die inkomplette Mx das OS sogar zu verkürzen, dies war allerdings nicht signifikant (medianes OS 16 vs. 22 Monate). Zudem konnte die komplette Mx neben drei weiteren Faktoren als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben der Patienten identifiziert werden. [70]

Da im untersuchten Kollektiv nicht dokumentiert wurde, ob die Metastasen in kurativer oder palliativer Intention bzw. ob sie komplett oder inkomplett reseziert wurden, konnte hier keine Aussage dazu gemacht werden, ob sowohl die inkomplette als auch die komplette Mx einen Überlebensvorteil für Patienten mit sich brachte oder ob der Überlebensvorteil für komplett sanierte Patienten so groß war, dass die inkomplett sanierten das Ergebnis nicht beeinflussten.

Die meisten Daten über Mx bei Nierenzellkarzinompatienten existieren über die Resektion von Lungenmetastasen, die die häufigste Lokalisation bei synchron oder metachron auftretenden Metastasen bei NZK-Patienten darstellen. [11]

Im untersuchten Kollektiv konnte durch die pulmonale Metastasenresektion (LuMx) das mediane OS im Vergleich mit nicht metastasektomierten Patienten von 13,6 auf 54,4 Monate signifikant verlängert werden. Obwohl in der Literatur häufig die LuMx als diejenige Mx mit den besten operativen Ergebnissen beschrieben wird, konnte im untersuchten Kollektiv im Vergleich mit den extrapulmonal metastasektomierten Patienten, die ein medianes OS von 46,4 Monaten aufwiesen, kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben dokumentiert werden. [100]

In vorhergehenden Studien ist die LuMx bei ausgewählten Patienten gut toleriert worden und war mit verlängertem Überleben assoziiert. [100-106] Sie stellt ein sicheres Verfahren für Patienten mit präoperativ adäquater Lungenfunktion dar, von dem vor allem Patienten mit metachronen, wenigen sowie kleinen Metastasen, langem krankheitsfreien Intervall und kompletter Resektion profitieren können. Dies gilt auch für wiederholte Resektionen bei wiederauftretenden Lungenmetastasen. [100-106]

Im Vergleich zur Literatur, in der 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) nach LuMx zwischen 31 und 53% angegeben sind, wiesen die Patienten in unserem Kollektiv mit 27% eine geringere 5-JÜR auf. [100-106] Dies ist vermutlich vor allem darauf zurückzuführen, dass in anderen Studien über LuMx nur ein geringer Anteil an synchron metastasierten Patienten vorlag oder synchron metastasierte Patienten gar nicht mit eingeschlossen wurden. [101-104] Hofmann et al. beschrieben das Vorliegen von synchronen Lungenmetastasen als unabhängigen Risikofaktor für ein verkürztes Überleben und beobachteten eine 5-J-ÜR von 0% für synchron metastasierte Patienten. [101]

Für extrapulmonale Mx existierten in der Literatur ausschließlich Berichte über die einzelnen Organe, die operativ saniert wurden, und nicht über extrapulmonale Metastasektomien im Ganzen.

Das mediane OS nach extrapulmonaler Mx lag bei 46,4 Monaten und war damit signifikant länger als das der Patienten ohne jegliche Mx (medianes OS 13,6 Monate). Am häufigsten unter den extrapulmonalen Mx waren Resektionen von metachronen Lymphknoten-, Leber- und Knochenmetastasen.

Boorjan et al. untersuchten das Outcome von 15 Patienten mit sekundärer LK-Exstirpation nach Nx und verglichen diese mit solitärer Mx an anderer Lokalisation. Es konnte keine intra- und postoperative Mortalität dokumentiert werden, lediglich 4 der Patienten wiesen postoperative Komplikationen auf. Das mediane tumorspezifische OS (CSS) lag für Patienten mit sekundärer Lymphadenektomie bei 33 Monaten und war kürzer als das mediane CSS von Patienten mit Mx einer metachronen Metastase an anderer Lokalisation, die ein medianes CSS von 47 Monaten aufwiesen. Das beobachtete kurze PFS nach sekundärer LAE im Vergleich mit Mx von metachronen solitären Metastasen an anderer Stelle reflektierten das aggressive Tumorverhalten bei LK-Beteiligung (mCSS 9 vs. 15 Monate). [107]

Lebermetastasen stellten im untersuchten Kollektiv die zweithäufigste Lokalisation von extrapulmonal durchgeführten Mx dar. In der Literatur wird die hepatische Mx als Therapiemöglichkeit für ausgewählte Patienten mit Ausblick auf Langzeitüberleben und 5-JÜR bis 62% für hepatische metastasierte Patienten beschrieben. [108-111]

Staehler et al. verglichen retrospektiv 68 Patienten, die eine hepatische Mx erhalten hatten, mit 20 hepatisch metastasierten Patienten ohne Mx. Das mediane OS lag für die resezierten Patienten bei 142 Monaten und war signifikant länger als das der Patienten, die keine Mx erhalten hatten (medianes OS 27 Monate). Die 5-JÜR lagen bei 68% bzw. 29%. Bei der Analyse der Patientensubgruppen konnte dieser Überlebensvorteil allerdings nicht für synchron metastasierte und High-Grade-Tumoren bestätigt werden. [108]

Ruys et al. beschrieben in ihrer multizentrischen Studie ebenfalls ein schlechteres Outcome für synchron hepatisch metastasierte Patienten im Vergleich mit metachron metastasierten Patienten, die einer Mx zugeführt wurden (medianes OS 18 vs. >37 Monate). [110]

Hatzaras et al. untersuchten retrospektiv das Outcome von 43 NZK-Patienten mit Lebermetastasen, die einer hepatischen Mx zugeführt wurden und dokumentierten die Leber-Mx als sicheres Verfahren mit geringer Morbidität und Mortalität mit einer 3-JÜR von 62%. Obwohl bei lediglich 27% der Patienten nach 3 Jahren noch kein Rezidiv aufgetreten war, konnte auch durch wiederholte Resektionen ein Langzeitüberleben bei ausgewählten Patienten dokumentiert werden. [111]

Mit einer 3-JÜR von 69% lag die Überlebensrate unseres Kollektivs über den von Hatzaras et al. beobachteten 62%, mit einer 5-JÜR von 32% allerdings deutlich unterhalb der von Staehler et al. beobachteten 68%. [108, 111] Diese Unterlegenheit

ist wahrscheinlich hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das untersuchte Kollektiv ausschließlich aus synchron metastasierten Patienten bestand – wenn auch nicht ausschließlich mit synchronen Metastasen in der Leber – und das Vorliegen von synchronen Metastasen von Staehler et al. mit deutlich kürzerem OS beschrieben wurde als das der untersuchten metachron metastasierten. [108] Außerdem wurden im untersuchten Kollektiv die Leber-Mx mit anderen extrapulmonalen Mx aufgrund der zu geringen Fallzahlen zu einer Gruppe zusammengefasst, so dass hier keine Aussage über das Outcome nach organspezifischer Mx gemacht werden konnte und dadurch kein direkter Vergleich möglich war.

Knochenmetastasen stellten die dritthäufigste Lokalisation von extrapulmonal durchgeführten Mx im untersuchten Kollektiv dar.

Die aktuelle Literatur spricht vor allem für ossäre Mx in Fällen von solitären Knochenmetastasen mit der Möglichkeit von ausgedehnten Resektionen bei Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen aufweisen. [112-114]

Lin et al. beschrieben retrospektiv das Outcome von 195 Patienten mit operativer Therapie von Knochenmetastasen aus den Jahren 1974 – 2004. Die 5-JÜR lag bei 11%, wobei Patienten mit solitären Metastasen mit 35% die höchste 5-JÜR aufwiesen. [113]

Neben der kurativen Metastasen-Resektion stellt die ossäre Mx zusätzlich eine Möglichkeit zur Symptomkontrolle sowie zur Stabilisierung bei instabilen pathologischen Frakturen dar. [94] Da die Intention zur ossären Mx ebenso wie die Symptomatik vor und nach Mx im untersuchten Kollektiv nicht erfasst wurde, konnte hier keine Aussage gemacht werden, ob das Ziel der Mx eine Verlängerung des OS durch kurative Resektion oder eine Verminderung von Symptomatik bzw. knöchernen Stabilisierung war und durch die Mx erreicht werden konnte.

Antonelli et al. verglichen die Ergebnisse von 37 Mx an atypischen Lokalisationen mit den Ergebnissen von 57 pulmonalen Mx. Sie fanden keinen Unterschied im Überleben in Abhängigkeit der vorliegenden Metastasenart. Lediglich das Vorhandensein von synchronen Metastasen und das simultane Vorhandensein von weiteren Metastasen wurden als unabhängige Risikofaktoren für das tumorspezifische Überleben identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass auch bei Metastasen an atypischen Lokalisationen die operative Sanierung angestrebt werden sollte. [115]

In der Zusammenschau der aktuell vorliegenden Literatur wird deutlich, dass es sich weitgehend um retrospektive Analysen handelt. Zudem ist bei den meisten Studien nicht ausreichend erfasst, zu welchem Zeitpunkt innerhalb des Therapieregimes eine Mx stattgefunden hat. Da bei den meisten Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen eine multimodale Therapie durchgeführt wird, sollten in der Zukunft prospektive, randomisierte klinische Studien aufgesetzt werden, die sich nicht nur mit dem Vergleich der einzelnen Optionen beschäftigen, sondern auch die Reihenfolge der aktuell zur Verfügung stehenden Möglichkeiten untersuchen.

Systemtherapie

Obwohl das mediane OS des Gesamtkollektivs deutlich länger war als jenes, das in vergleichbaren Arbeiten aus der Immuntherapie-Ära angegeben wird, konnte kein signifikanter Einfluss der Systemtherapie auf das Überleben in unserem Kollektiv gefunden werden. [7, 9, 20, 56, 59] Das mediane OS von Patienten, die keine Systemtherapie erhalten hatten, war mit 54,6 Monaten sogar länger als das der Patienten ohne Systemtherapie (medianes OS 26,9 Monate), auch wenn der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war. Bei Bewertung dieses Ergebnisses muss der Selektionsbias bedacht werden, der zwischen beiden Gruppen vorlag. Patienten, die einer Systemtherapie zugeführt wurden, wiesen u.a. häufiger mehr als 5 Metastasen, Metastasen in mehr als zwei Organen und häufiger retroperitoneale Lymphknotenmetastasen auf. Diese drei Faktoren waren in der univariaten Analyse alle mit einem negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten assoziiert. Hinzu kommt, dass die Gruppe der Patienten ohne Systemtherapie im Vergleich relativ klein war, wodurch Confounder hier mehr zum Tragen kommen konnten.

Innerhalb der Systemtherapien war im Vergleich der zwei eingesetzten Substanzklassen, Tyrosinkinase- (TKI) und mTOR-Inhibitoren (mTOR-I), der TKI-Einsatz mit einem signifikant besseren OS assoziiert. TKI-Patienten hatten ein medianes OS von 28,1 Monaten, mTOR-Patienten von 9,1 Monaten.

Die am häufigsten eingesetzten TKI waren Sunitinib und Pazopanib. Innerhalb der mTOR-I-Gruppe erhielten fast alle Patienten Everolimus.

Everolimus ist ein mTOR-Inhibitor, der lange Zeit vor allem als Standard in der Zweitlinientherapie nach Progression unter TKI-Therapie bei metastasierten NZK galt. [8] Dies spiegelt sich auch in unserem Kollektiv wieder. Fast ein Viertel der Patienten erhielten Everolimus in der zweiten Linie der Systemtherapie.

Begründet wurde die Bedeutung von Everolimus in der Zweitlinientherapie durch eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie von Patienten, bei denen es unter VEGF-gezielter Therapie zu einer Progression gekommen war. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das progressionsfreie Überleben. Dies lag bei 4,0 bzw. 1,9 Monaten in der Everolimus bzw. der Placebo-Gruppe. Das mediane OS lag in der Placebo-Gruppe bei 8,8 Monaten und wurde in der Everolimus-Gruppe während des Beobachtungszeitraums nicht erreicht. [116] In unserem Kollektiv konnte ein mit dieser Studie vergleichbares medianes PFS in der mTOR-Inhibitor-Gruppe von 4,5 Monaten festgestellt werden, wobei dies signifikant kürzer war als das der TKI-Patienten (medianes PFS 7,4 Monate).

Da jedoch in aktuellen Phase-III-Studien zu Nivolumab, einem anti-PD-1-Antikörper, und zu Cabozantinib, einem Multi-TKI, eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Everolimus im Zweitlinien-Setting nach initialer VEGF-gezielter Therapie gezeigt werden konnte, wird in den aktuellen Guidelines zunehmend Abstand von dem primären Einsatz von Everolimus in der Zweitlinientherapie genommen und dieser nur noch als Reservemöglichkeit empfohlen, falls andere Therapien nicht sicher, tolerierbar und zugänglich sind. [49-51]

Ebenso wie die Ergebnisse zu den mTOR-I, ist auch das mediane progressionsfreie und Gesamtüberleben, dass die TKI-Patienten unseres Kollektivs aufwiesen, stimmig mit den Überlebensdaten, die in Studien zu Sunitinib und Pazopanib in der Literatur vorliegen. In diesen Studien wird ein medianes PFS unter TKI-Therapie von 8,3 – 11,0 Monaten und ein medianes OS von 26,4 – 29,3 Monaten angegeben. [117-120] Der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib gilt heute als Standard in der Erstlinientherapie von metastasierten NZK. [8] Dies spiegelt sich auch in der prozentualen Anzahl der Patienten wieder, die in unserem Kollektiv Sunitinib als erste Systemtherapie erhielten (64,2%). Der TKI Pazopanib wurde in unserem Kollektiv hingegen bei nur 16,3% der Patienten eingesetzt.

Etabliert werden konnte der Einsatz von Sunitinib in der Erstlinientherapie durch eine randomisierte Phase-III-Studie von 750 Patienten mit metastasierten NZK ohne vorhergehende Therapie, die die Überlegenheit von Sunitinib zu einer Immuntherapie mit IFN- α demonstrierte. Das mediane OS in der Sunitinib-Gruppe lag bei 26,4 Monaten, das der IFN- α -Gruppe bei 21,8 Monaten. Auch bezogen auf das PFS und das Tumoransprechen war Sunitinib der Zytokintherapie signifikant überlegen. [118]

Die Wirksamkeit von Pazopanib in der Erstlinientherapie konnte eine Phase-III-Studie von 435 Patienten, die das Outcome von Patienten unter Pazopanib mit dem Outcome von Placebo-Patienten verglich, zeigen. Sowohl im Vergleich der Ansprechraten (ORR) als auch des PFS konnten deutliche Vorteile zugunsten der Pazopanib-Gruppe registriert werden (medianes PFS 9,2 vs. 4,2 Monate, ORR 30% vs. 3%). [120]

Dass Pazopanib Sunitinib in der Erstlinientherapie bezogen auf ORR, PFS und OS nicht unterlegen zu sein scheint, konnte die COMPARZ-Studie zeigen. [117, 121] In dieser prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie wurde das Outcome von 1.110 Patienten, die entweder Sunitinib oder Pazopanib als erste Target-Therapie erhalten hatten, verglichen. Beide Therapiearme hatten vergleichbare Outcomes bezogen auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. In der Pazopanib bzw. Sunitinib-Gruppe lag das mediane PFS bei 8,4 Monate bzw. 9,5 Monaten, das mediane OS bei 28,4 bzw. 29,3 Monaten. Die objektive Ansprechrate war unter Pazopanib mit 31% sogar signifikant besser als die unter Sunitinib mit 25%. Im Hinblick auf die registrierten Nebenwirkungen und die Lebensqualität der Patienten wurde Pazopanib von den Autoren in diesem Setting favorisiert. [117]

In unserem Kollektiv lag das mediane OS der Sunitinib-Patienten bei 32,8 Monaten, das der Pazopanib Patienten bei 11,1 Monaten. Dieser Unterschied zugunsten von Sunitinib erwies sich als signifikant und konnte so die Ergebnisse der COMPARZ-Studie nicht wiedergeben. [117] Der Grund hierfür lag vermutlich darin, dass der Großteil der Pazopanib-Patienten des untersuchten Kollektivs Hochrisikopatienten waren, die aus einer aktuell laufenden Studie stammte, die Pazopanib bei MSKCC-Hochrisiko-Patienten einsetzt. [53] Bezogen auf das mediane PFS der Patienten, konnte stimmig mit den Ergebnissen der COMPARZ-Studie keine Überlegenheit von Sunitinib gegenüber Pazopanib ermittelt werden (medianes PFS 7,7 vs. 8,0 Monate). [117]

Bestrahlung und Cyberknife

Im untersuchten Kollektiv war weder die Durchführung einer Bestrahlung noch die Radiochirurgie durch das Cyberknife mit einer Verlängerung des Überlebens der Patienten assoziiert. Das mediane Überleben der Patienten, die eine Bestrahlung oder eine Therapie durch Cyberknife erhielten, war sogar kürzer als das der Patienten ohne Bestrahlung bzw. Cyberknife, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war (medianes OS 18,6 vs. 24,2 Monate bzw. 14,4 vs. 28,1 Monate).

Beide Therapiemodalitäten wurden im untersuchten Patientengut vor allem bei zerebralen und Knochenmetastasen durchgeführt.

Bei Hirnmetastasen durch NZK wird das mediane Überleben nach Einsatz von Ganzhirnbestrahlung in der Literatur mit 2 – 3,7 Monaten, nach Einsatz von stereotaktischer Radiotherapie mit 10,1 – 12 Monaten angegeben. [41-43, 122]

Cannady et al. untersuchten das Outcome von 46 Patienten mit Hirnmetastasen durch NZK, die eine Ganzhirnbestrahlung erhalten hatten. Sie stellten fest, dass die Patienten trotz der schlechten Prognose durch diese Therapie profitieren konnten. Der Unterschied zwischen den drei verglichenen Gruppen, in denen die einen eine Bestrahlungsdosis unterhalb der medianen Dosis, die anderen die mediane Dosis oder mehr als die mediane Dosis erhalten hatten, konnte als signifikant beobachtet werden (medianes OS 8,5 vs. 2,7 vs. 0,4 Monate). [41]

Fokas et al. verglichen bei 88 Patienten den Einsatz einer Ganzhirnbestrahlung, einer stereotaktischen Radiochirurgie und den kombinierten Einsatz beider Verfahren. Das mediane Überleben lag in den drei Gruppen bei 2, 12 und 16 Monaten, wobei die alleinige Ganzhirnbestrahlung nur bei Patienten mit mehr als drei Läsionen eingesetzt wurde. Durch den zusätzlichen Einsatz einer Ganzhirnbestrahlung konnte im Vergleich mit dem Überleben bei stereotaktischer Bestrahlung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. [43]

Bei Muacevic et al. konnten in der Analyse von 85 Patienten, bei denen ausschließlich eine stereotaktische Radiotherapie der vorliegenden NZK-Hirnmetastasen ohne zusätzliche Ganzhirnbestrahlung eingesetzt wurde, exzellente lokale Tumorkontrollraten von 94% beobachtet werden. Nur 13% der Patienten wiesen vorübergehende Komplikationen auf, 4% der Patienten verstarben aufgrund intratumoraler Blutungen nach stereotaktischer Radiotherapie. Das mediane Überleben der Patienten lag bei 11,1 Monaten und die meisten Patienten verstarben aufgrund systemischer Tumorprogression. [42]

Auch wenn die Indikation zur Bestrahlung oder stereotaktischen Radiochirurgie im Kollektiv nicht untersucht wurde, werden diese Therapiemodalitäten in der Literatur als Möglichkeiten bei vorliegenden zerebralen oder ossären Metastasen beschrieben, durch die eine signifikante Verbesserung lokaler Symptome erreicht werden kann. [5, 123-125]

Nguyen et al. konnten in ihrer Analyse von 48 Patienten, bei denen eine stereotaktische Radiotherapie von spinalen Knochenmetastasen durchgeführt

worden war, feststellen, dass 52% der Patienten nach 12 Monaten schmerzfrei waren. Die Rate des progressionsfreien Überlebens lag nach einem Jahr bei 82%. [125]

Wang et al. konnten in ihrer Untersuchung von 149 Patienten mit spinalen Metastasen ähnliche Ergebnisse beobachten, die für eine gute Tumor- und Symptomkontrolle durch dieses Verfahren sprechen. Sechs Monate nach Einsatz der stereotaktischen Radiotherapie waren 54% der Patienten schmerzfrei und die progressionsfreie Überlebensrate lag nach einem Jahr bei 81%. [124]

Hunter et al. verglichen die Ergebnisse der stereotaktischen Radiotherapie mit denen durch Bestrahlung und konnten keine signifikanten Unterschiede in der Symptomverbesserung feststellen. Schmerzreduktionen konnten durch stereotaktische Radiotherapie bei 62% erreicht werden, durch Bestrahlung bei 68% der Patienten. [123]

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im untersuchten Patientenkollektiv lag bei 7,0 Monaten (95%-KI 5,1 – 9,0). In der multivariaten Analyse konnten der IMDC-Risikoscore, die Metastasenanzahl (≥ 5) und Pleurametastasen als unabhängige Risikofaktoren für ein verkürztes PFS detektiert werden. Allerdings wurden in dieser Analyse die histopathologischen Parameter nicht berücksichtigt, von denen drei in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede im Überleben der Patienten zeigen konnten (Histologie, sarkomatoide Differenzierung und Kerngrad).

Patil et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie den Einsatz von Sunitinib mit dem Einsatz von IFN- α bei Patienten mit metastasierten NZK. Jeder Therapiearm enthielt 375 Patienten. Die Ergebnisse dieser Studie konnten eine signifikante Verlängerung des medianen PFS für Sunitinib verglichen mit IFN- α zeigen (medianes PFS 11 vs. 5 Monate). Innerhalb der beiden Therapiegruppen konnte ebenso wie in unserem Kollektiv die Metastasenanzahl (≥ 2) als unabhängiger Faktor für ein verkürztes Überleben der Patienten festgestellt werden. Weiterhin konnten innerhalb des Sunitinib-Armes der ECOG-Status, eine vorausgegangene Nx, der LDH-Spiegel und die Thrombozytenanzahl als unabhängige Risikofaktoren ermittelt werden. [60]

Choueiri et al. untersuchten in einer Analyse das Outcome von 120 Patienten mit metastasierten klarzelligen NZK unter VEGF-gezielter Systemtherapie aus insgesamt 9 prospektiven klinischen Studien und konnten ein medianes PFS von 13,8 Monaten (95%-KI 10,7 - 29,0) innerhalb des Kollektivs beobachten. In der multivariaten Analyse konnten die Zeitspanne von Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn, die Thrombozyten- und Neutrophilen-Anzahl, der Serum-Calcium-Spiegel und der initiale ECOG Performance Status als unabhängige Risikofaktoren für ein kurzes PFS gefunden werden. Alle diese Faktoren sind Bestandteile des IMDC-Risikoscores, der ebenfalls in unserem Kollektiv als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden konnte. Mit einem medianen PFS von 13,8 Monaten hatte dieses Kollektiv allerdings ein deutlich längeres medianes PFS verglichen mit unserem Kollektiv (medianes PFS 7,0 Monate). Dies mag zum einen daran liegen, dass Choueiri et al. nur klarzellige NZK in ihre Analyse aufnahmen. Eine nicht-klarzellige Histologie war in unserem Kollektiv mit einem signifikant verkürzten PFS assoziiert (medianes PFS 4,4 vs. 8,0 Monate). Zum anderen wurden von Choueiri et al. u.a. Patienten mit schlechtem

Performance Status, Hirnmetastasen und nicht adäquater Nieren-, Leber-, und kardialer Funktion ausgeschlossen. [6]

Bei Negrier et al., deren Analyse allerdings aus der Immuntherapie-Ära stammt, konnten wie bei Patil et al. und in unserer Analyse die Metastasenanzahl als Risikofaktor für eine schnelle Progression ermittelt werden. [59, 60] Zudem konnten eine Neutrophilie und eine Anämie, also zwei Faktoren des IMDC-Risikoscores, als prädiktive Faktoren ausgemacht werden. Außerdem waren in dieser Analyse Lebermetastasen, die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen, Entzündungszeichen und mediastinale Metastasen unabhängige Risikofaktoren für eine schnelle Progression. [59]

Obwohl in zwei Arbeiten eine durchgeführte zytoreduktive Nx mit einem signifikant verlängerten PFS assoziiert war, konnte dieser Zusammenhang in unserer Analyse nicht bestätigt werden. [14, 35] Auch wenn nicht nephrektomierte Patienten ein kürzeres medianes PFS aufwiesen, als nephrektomierte Patienten, so verfehlte dieser Unterschied knapp die Signifikanzschwelle (medianes PFS 4,5 vs. 7,6 Monate).

Choueiri et al. konnten in ihrem retrospektiven Vergleich von 201 nephrektomierten mit 113 nicht nephrektomierten Patienten in beiden Gruppen einen signifikant unterschiedlichen PFS von 8,1 und 5,5 Monaten beobachten. [35]

Heng et al. registrierten ein medianes PFS von 7,6 Monaten für nephrektomierte und von 4,5 Monaten für nicht nephrektomierte Patienten. [14]

Auch wenn der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Nx knapp die Signifikanzschwelle verfehlte, so war das beobachtete mediane PFS doch stimmig mit dem, das in diesen zwei Analysen, deren Patientenkollektiv ebenso aus primär metastasierten NZK-Patienten aus der Target-Therapie-Ära bestand, für beide Gruppen beobachtet wurde. [14, 35]

Ansprechrate

In unserem Kollektiv konnte bei sechs Patienten durch alleinige oder einer der Nephrektomie vorausgehende Systemtherapie eine partielle Remission des Primärtumors erzielt werden. Damit konnte bei 21,4% der Patienten ein Ansprechen des Primarius beobachtet werden, wobei in keinem der Fälle eine komplette Remission erreicht werden konnte. 71,4% und damit die Mehrheit der Patienten zeigten eine Stabilisierung des Primärtumors durch Systemtherapie. Im Hinblick auf die Metastasen konnte in 3,4% der Fälle eine komplette Remission, bei 18,8% eine partielle Remission und damit bei insgesamt 20,2% ein Ansprechen erzielt werden. Eine Stabilisierung lag bei 28,2% der Metastasen vor. Bei 18,1% der Patienten konnte durch operative Entfernung von Metastasen eine komplette Sanierung beobachtet werden.

Negrier et al. und Motzer et. al, die das Outcome von metastasierten NZK unter Immuntherapie untersuchten, konnten Ansprechraten von 10% und 11% feststellen. [20, 59] Bei Negrier et al. enthielten dies 12 komplette und 41 partielle Remissionen, bei Motzer et al. 11 komplette und 67 partielle Remissionen. [20, 59]

Vergleichbare Ansprechraten unter Immuntherapie konnten Coppin et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit von 53 Studien finden, in denen mindestens eine Patientengruppe eine Immuntherapie erhalten hatte. In den kombinierten Daten der Patienten konnten 12,9% unter den verschiedenen Immuntherapien eine Remission aufweisen, wobei 28% dieser Remissionen komplett waren. [126]

Seit Einführung der zielgerichteten Systemtherapien konnten in verschiedenen Arbeiten deutlich höhere Tumorsprechraten von meist um die 30% beobachtet werden, wobei komplette Remissionen selten waren. [6, 35, 117-120, 127-134]

Motzer et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie die Therapieergebnisse von insgesamt 750 Patienten, die entweder Sunitinib oder IFN- α erhielten. In der Gruppe der Sunitinib-Patienten lag die objektive Ansprechrate bei 47%, in der IFN- α -Gruppe hingegen signifikant geringer bei 12%. Von den insgesamt 176 Patienten mit einem Therapieansprechen unter Sunitinib, konnten dabei in nur 11 Fällen (3%) eine komplette Remission dokumentiert werden, die restlichen 165 Patienten (44%) wiesen partielle Remissionen auf. In der IFN- α -Gruppe war die Rate von kompletten Remissionen mit 1% der gesamten IFN-Patienten sogar noch geringer. Bei weiteren 40% bzw. 54% der Sunitinib- bzw. IFN-Patienten konnte eine Stabilisierung der Erkrankung beobachtet werden. [118]

In einer multizentrischen Studie, die das Outcome von metastasierten klarzelligen NZK unter Sunitinib nach Progression unter vorhergehender Zytokin-Therapie bewertete, konnte bei 36 der 106 eingeschlossenen Patienten (34%) ein Ansprechen des Tumors in Form einer partiellen Remission dokumentiert werden. [119]

Eine prospektive, randomisierte Phase-III-Studie, deren Kollektiv insgesamt 903 Patienten umfasste, verglich das Outcome unter Sorafenib mit dem unter einem Placebo. Als bestes Ansprechen konnten partielle Remissionen beobachtet werden, wobei dies bei 10% der Sorafenib-Patienten und bei 2% der Placebo-Patienten zu verzeichnen war. [132]

In einer Studie, die die Wirksamkeit von Pazopanib bei 225 metastasierten NZK untersuchte, konnte ein Therapieansprechen bei 34,7% der Patienten verzeichnet werden. Bei lediglich 3 Patienten (1,3%) kam es zu einer kompletten Remission unter Pazopanib, bei den restlichen 75 Patienten (33,3%) mit objektivem Ansprechen lag eine partielle Remission vor. Bei 195 Patienten und damit der Mehrheit des Kollektivs konnten eine Reduktion der Tumorgroße beobachtet werden. [135]

Vergleichbare Ansprechraten von 30% konnten bei Patienten unter Pazopanib bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NZK in einer Phase-III-Studie von Sternberg et al. erreicht werden. [120]

Escudier et al. verglichen bei insgesamt 649 Patienten Therapieresultate durch den Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit IFN- α mit den Resultaten unter Placebo plus IFN- α . In der Gruppe, die zusätzlich Bevacizumab erhalten hatte, konnten im Vergleich mit der Placebo-Gruppe Ansprechraten von 31% und 13% verzeichnet werden. [127]

Auch Choueiri et al. konnten bei Patienten unter VEGF-gezielter Therapie eine Ansprechraten von 34% zeigen. Die Patienten des untersuchten Kollektivs wurden mit Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab und Axitinib behandelt. Jedoch konnten in nur 3 Fällen (7%) komplette Remissionen verzeichnet werden. [6]

Im Vergleich mit der Literatur wird ersichtlich, dass mit Tumor- bzw. Metastasen-Ansprechraten um 20% in unserem Kollektiv diese etwas unterhalb von denjenigen liegen, die von anderen Autoren von Patienten unter Target-Therapie dokumentiert wurden. Allerdings konnten in unserem Kollektiv bei weiteren 18% durch operative Entfernung eine komplette Sanierung der Metastasen erreicht werden. Das Vorliegen einer kompletten Remission von Metastasen unter Target-Therapie konnte in 3% erreicht werden, welches vergleichbar ist mit in der Literatur angegeben

Prozentsätzen. Die Ergebnisse unseres Kollektivs verdeutlichen, dass, wie erwartet, Stabilisierungen von Primärtumor und Metastasen durch Systemtherapien bei einem großen Anteil der Patienten möglich war, komplette Remissionen durch alleinige Systemtherapien sehr selten waren und eine komplette Sanierung hauptsächlich durch operatives Einschreiten erreicht werden konnte.

4.3 Schlussfolgerung

Trotz der Limitationen, denen diese Studie vor allem durch ihre retrospektive und unizentrische Erhebung unterlag, konnten die meisten der erhobenen Ergebnisse eine Konsistenz mit denen anderer Arbeitsgruppen zu metastasierten Nierenzellkarzinom-Patienten zeigen. Besonders die Ergebnisse der multivariaten Analyse konnten erwartungsgemäß beispielsweise den bereits mehrfach validierten IMDC-Risikoscore und eine hohe Metastasenlast als unabhängige Risikofaktoren identifizieren. Auch der unabhängige Stellenwert der operativen Therapie durch Nephrektomie und Metastasektomie für Patienten mit metastasierten NZK konnte, wie in vielen anderen aktuellen retrospektiven Studien, ebenfalls in diesem Kollektiv beobachtet werden.

Obwohl die Überlebenszeiten der Patienten des untersuchten Kollektivs deutlich länger waren als diejenigen aus Arbeiten aus der Immuntherapie-Ära und vergleichbar waren mit denen anderer Arbeiten, die aus der Ära der Target Therapie stammten, so konnte doch der positive Einfluss der Systemtherapie auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten in diesem Kollektiv nicht gefunden werden. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sind allerdings einschränkende Faktoren, wie zum einen Unterschiede in den Patientencharakteristika und zum anderen der deutliche Größenunterschied zwischen den verglichenen Gruppen, durch den Störfaktoren und unbekannte Einflussgrößen mehr ins Gewicht gefallen sein könnten, zu berücksichtigen.

Bezogen auf den Stellenwert der Nephrektomie bei metastasierten NZK sind die Ergebnisse von zwei randomisierten klinischen Studien abzuwarten, die aktuell laufen. Aber auch im Hinblick auf die Rolle der Metastasektomie sollten prospektive Studien durchgeführt werden, um dessen Stellenwert im multimodalen Therapiekonzept bei fortgeschrittenen NZK festzulegen.

5. Zusammenfassung

Das Outcome von Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen wird seit jeher als schlecht beschrieben, wobei die Therapiemöglichkeiten innerhalb des letzten Jahrzehnts enormen Entwicklungen unterlagen und das Überleben dadurch verbessert werden konnte.

In dieser Arbeit wurde das Outcome von Patienten mit synchron metastasierten Nierenzellkarzinomen in der Ära der Target-Therapie untersucht und verschiedene Faktoren auf ihren Einfluss hin getestet. Zusätzlich wurde auf Unterschiede zwischen verschiedenen Therapieoptionen getestet.

Es wurden retrospektiv die Daten von 168 Patienten mit synchron metastasierten Nierenzellkarzinomen, die von September 2005 bis Juli 2015 in der urologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Großhadern behandelt wurden, erhoben. Die Parameter umfassten dabei prätherapeutische patienten-, tumor- und metastasenbezogene Parameter sowie therapiebezogene Parameter. Die Variablen wurden zunächst univariat untersucht und anschließend die unabhängigen Faktoren durch Anwendung des Cox Proportional Hazards Modell identifiziert. Endpunkte waren dabei das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben und die Ansprechrates.

Das mediane Gesamtüberleben des Kollektivs lag bei 26,9 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 7 Monaten. Vier Variablen wurden als unabhängige Risikofaktoren für ein kurzes Gesamtüberleben identifiziert: Klassifizierung als Hochrisiko-Patient nach Heng, fünf oder mehr Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose und eine Nephrektomie sowie eine Metastasektomie nicht durchzuführen. Zwei dieser Variablen (Heng-Hochrisiko und ≥ 5 Metastasen) sowie zusätzlich das Vorliegen von Pleurametastasen waren unabhängige Prognosefaktoren für ein kurzes progressionsfreies Überleben. Die Ansprechrates der Primärtumoren lag bei 21,4% (nur PR), die Ansprechrates der Metastasen bei 22,2% (5 CR, 28 PR). Innerhalb der verschiedenen Nephrektomie- und Metastasektomie-Ansätze konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Innerhalb der Systemtherapeutika waren die TKI den mTOR und innerhalb der TKI war Sunitinib Pazopanib überlegen. In der Zusammenschau der Ergebnisse mit der Literatur wird deutlich, dass prospektive, randomisierte Studien notwendig sind, um das Outcome, relevante Risikofaktoren und die optimale Therapie für diese Patienten weiter zu evaluieren.

6. Anhang

6.1 Tabellen

Variable	Nx [n(%)]	Keine Nx [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
Alter			
< Median	74 (51,7)	10 (40,0)	0,278
≥ Median	69 (48,3)	15 (60,0)	
Geschlecht			
männlich	91 (63,6)	18 (72,0)	0,419
weiblich	52 (36,4)	7 (28,0)	
MSKCC			
Intermediär	109 (79,6)	17 (68,0)	0,201
Hoch	28 (20,4)	8 (32,0)	
IMDC			
Intermediär	89 (65,0)	11 (44,0)	0,047
Hoch	48 (35,0)	14 (56,0)	
KPS			
≥80%	86 (78,2)	9 (47,4)	0,005
<80%	24 (21,8)	10 (52,6)	
Histologie			
klarzellig	117 (81,8)	8 (44,4)	< 0,001
nicht-klarzellig	26 (18,2)	10 (55,6)	
Sarkomatoid			
ja	21 (14,9)	2 (16,7)	0,869
nein	120 (85,1)	10 (83,3)	
Kerngrad			
G1 – G2	57 (40,7)	5 (50,0)	0,565
G3 – G4	83 (59,3)	5 (50,0)	

Tabelle 36: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephrektomie; KPS: Karnofsky-Performance-Status; MSKCC: Risikogruppen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center [20]; IMDC: Risikogruppen des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [21]

Variable	Nx [n(%)]	Keine Nx [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
Tumornekrose			
ja	67 (46,9)	8 (88,9)	0,014
nein	76 (53,1)	1 (11,1)	
Tumordurchmesser			
< Median	67 (49,3)	12 (57,1)	0,502
> Median	69 (50,7)	9 (42,9)	
Metastasenanzahl			
<5	79 (55,2)	9 (36,0)	0,075
≥5	64 (44,8)	16 (64,0)	
Organe mit Metastasen			
1	69 (48,3)	3 (12,0)	0,001
≥2	74 (51,7)	22 (88,0)	
Lungenmetastasen			
ja	15 (60,0)	73 (51,0)	0,408
nein	10 (40,0)	70 (49,0)	
Lebermetastasen			
ja	18 (12,6)	7 (28,0)	0,046
nein	125 (87,4)	18 (72,0)	
Knochenmetastasen			
ja	38 (26,6)	8 (32,0)	0,575
nein	105 (73,4)	17 (68,0)	
Hirnmetastasen			
ja	7 (4,9)	2 (8,0)	0,525
nein	136 (95,1)	23 (92,0)	
LK retroperitoneal			
ja	71 (49,7)	19 (76,0)	0,015
nein	72 (50,3)	6 (24,0)	

Tabelle 37: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephrektomie (Fortsetzung); LK: Lymphknoten-Metastasen

Variable	Nx [n(%)]	Keine Nx [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
LK supradiaphragmal			
ja	34 (23,8)	18 (72,0)	< 0,001
nein	109 (76,2)	7 (28,0)	
Pleurametastasen			
ja	8 (5,6)	2 (8,0)	0,639
nein	135 (94,4)	23 (92,0)	
Andere Metastasen			
ja	37 (25,9)	10 (40,0)	0,147
nein	106 (74,1)	15 (60,0)	
Symptome			
ja	48 (33,6)	9 (36,0)	0,813
nein	95 (66,4)	16 (64,0)	
nein			
Metastasektomie			
ja	51 (38,6)	1 (4,5)	0,002
nein	81 (61,4)	21 (95,5)	
Systemtherapie			
ja	102 (80,3)	21 (84,0)	0,668
nein	25 (19,7)	4 (16,0)	
Cyberknife			
ja	25 (19,2)	6 (27,3)	0,387
nein	105 (80,8)	16 (72,7)	
Bestrahlung			
ja	37 (28,2)	10 (45,5)	0,105
nein	94 (71,8)	12 (54,5)	

Tabelle 38: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephrektomie (Fortsetzung); LK: Lymphknoten-Metastasen

Variable	Mx [n(%)]	Keine Mx [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
Alter			
< Median	29 (55,8)	50 (49,0)	0,428
≥ Median	23 (44,2)	52 (51,0)	
Geschlecht			
männlich	33 (63,5)	70 (68,6)	0,519
weiblich	19 (36,5)	32 (31,4)	
MSKCC			
Intermediär	39 (78,0)	74 (75,5)	0,736
Hoch	11 (22,0)	24 (24,5)	
IMDC			
Intermediär	35 (70,0)	57 (58,2)	0,160
Hoch	15 (30,0)	41 (41,8)	
KPS			
≥80%	34 (87,2)	55 (68,8)	0,030
<80%	5 (12,8)	25 (31,3)	
Histologie			
klarzellig	46 (88,5)	71 (73,2)	0,031
nicht-klarzellig	6 (11,5)	26 (26,8)	
Sarkomatoid			
ja	5 (9,6)	17 (19,1)	0,134
nein	47 (90,4)	72 (80,9)	
Kerngrad			
G1 – G2	20 (40,0)	34 (38,2)	0,835
G3 – G4	30 (60,0)	55 (61,8)	
Tumornekrose			
ja	26 (50,0)	41 (46,6)	0,696
nein	26 (50,0)	47 (53,4)	

Tabelle 39: Charakteristika der Patienten mit und ohne Metastasektomie; KPS: Karnofsky-Performance-Status; MSKCC: Risikogruppen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center [20]; IMDC: Risikogruppen des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [21]

Variable	Mx [n(%)]	Keine Mx [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
pT-Stadium			
pT1 – pT2	19 (37,3)	25 (31,3)	0,478
pT3 – pT4	32 (62,7)	55 (68,8)	
Tumordurchmesser			
< Median	26 (52,0)	47 (50,0)	0,819
> Median	24 (48,0)	47 (50,0)	
Metastasenanzahl			
<5	35 (67,3)	49 (48,0)	0,023
≥5	17 (32,7)	53 (52,0)	
Organe mit Metastasen			
1	30 (57,7)	37 (36,3)	0,011
≥2	22 (42,3)	65 (63,7)	
Lungenmetastasen			
ja	26 (50,0)	52 (51,0)	0,908
nein	26 (50,0)	50 (49,0)	
Lebermetastasen			
ja	6 (11,5)	18 (17,6)	0,323
nein	46 (88,5)	84 (82,4)	
Knochenmetastasen			
ja	15 (28,8)	27 (26,5)	0,754
nein	37 (71,2)	75 (73,5)	
Hirnmetastasen			
ja	3 (5,8)	4 (3,9)	0,603
nein	49 (94,2)	98 (96,1)	
LK retroperitoneal			
ja	19 (36,5)	64 (62,7)	0,002
nein	33 (63,5)	38 (37,3)	

Tabelle 40: Charakteristika der Patienten mit und ohne Metastasektomie (Fortsetzung); LK: Lymphknoten-Metastasen

Variable	Mx [n(%)]	Keine Mx [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
LK supradiaphragmal			
ja	5 (9,6)	39 (38,2)	< 0,001
nein	47 (90,4)	63 (61,8)	
Pleurametastasen			
ja	2 (3,8)	8 (7,8)	0,341
nein	50 (96,2)	94 (92,2)	
Andere Metastasen			
ja	12 (23,1)	31 (30,4)	0,339
nein	40 (76,9)	71 (69,6)	
Symptome			
ja	19 (36,5)	32 (31,4)	0,519
nein	33 (63,5)	70 (68,6)	
Nephrektomie			
ja	51 (98,1)	81 (79,4)	0,002
nein	1 (1,9)	21 (20,6)	
LAE			
ja	26 (50,0)	44 (43,6)	0,449
nein	26 (50,0)	57 (56,4)	
Adrenalektomie			
ja	13 (25,0)	24 (23,8)	0,866
nein	39 (75,0)	77 (76,2)	
Systemtherapie			
ja	39 (83,0)	79 (83,2)	0,979
nein	8 (17,0)	16 (16,8)	
Cyberknife			
ja	10 (20,0)	21 (20,6)	0,933
nein	40 (80,0)	81 (79,4)	
Bestrahlung			
ja	14 (28,0)	32 (31,4)	0,671
nein	36 (72,0)	70 (68,6)	

Tabelle 41: Charakteristika der Patienten mit und ohne Metastasektomie (Fortsetzung); LK: Lymphknoten-Metastasen; LAE: Lymphadenektomie

Variable	TT [n(%)]	Keine TT [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
Alter			
< Median	72 (58,5)	6 (20,7)	< 0,001
≥ Median	51 (41,5)	23 (79,3)	
Geschlecht			
männlich	16 (55,2)	83 (67,5)	0,211
weiblich	13 (44,8)	40 (32,5)	
MSKCC			
Intermediär	90 (76,9)	26 (89,7)	0,129
Hoch	27 (23,1)	3 (10,3)	
IMDC			
Intermediär	70 (59,8)	19 (65,5)	0,574
Hoch	47 (40,2)	10 (34,5)	
KPS			
≥80%	72 (76,6)	16 (66,7)	0,319
<80%	22 (23,4)	8 (33,3)	
Histologie			
klarzellig	91 (76,5)	19 (73,1)	0,714
nicht-klarzellig	28 (23,5)	7 (26,9)	
Sarkomatoid			
ja	19 (17,1)	3 (11,5)	0,486
nein	92 (82,9)	23 (88,5)	
Kerngrad			
G1 – G2	38 (34,9)	14 (56,0)	0,050
G3 – G4	71 (65,1)	11 (44,0)	
Tumornekrose			
ja	11 (42,3)	59 (53,6)	0,299
nein	15 (57,5)	51 (46,4)	

Tabelle 42: Charakteristika der Patienten mit und ohne Systemtherapie; TT: Target-Therapie (Systemtherapie); KPS: Karnofsky-Performance-Status; MSKCC: Risikogruppen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center [20]; IMDC: Risikogruppen des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [21]

Variable	TT [n(%)]	Keine TT [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
pT-Stadium			
pT1 – pT2	29 (28,7)	15 (60,0)	0,274
pT3 – pT4	72 (71,3)	10 (40,0)	
Tumordurchmesser			
< Median	54 (48,2)	18 (62,1)	0,183
> Median	58 (51,8)	11 (37,9)	
Metastasenanzahl			
<5	55 (44,7)	20 (69,0)	0,019
≥5	68 (55,3)	9 (31,0)	
Organe mit Metastasen			
1	41 (33,3)	20 (69,0)	< 0,001
≥2	82 (66,7)	9 (31,0)	
Lungenmetastasen			
ja	73 (59,3)	11 (37,9)	0,037
nein	50 (40,7)	18 (62,1)	
Lebermetastasen			
ja	21 (17,1)	2 (6,9)	0,169
nein	102 (82,9)	27 (93,1)	
Knochenmetastasen			
ja	37 (30,1)	7 (24,1)	0,526
nein	86 (69,9)	22 (75,9)	
Hirnmetastasen			
ja	6 (4,9)	3 (10,3)	0,262
nein	117 (95,1)	26 (89,7)	
LK retroperitoneal			
ja	69 (56,1)	13 (44,8)	0,273
nein	54 (43,9)	16 (55,2)	

Tabelle 43: Charakteristika der Patienten mit und ohne Systemtherapie (Fortsetzung); TT: Target-Therapie (Systemtherapie); LK: Lymphknoten-Metastasen

Variable	TT [n(%)]	Keine TT [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
LK supradiaphragmal			
ja	46 (37,4)	4 (13,8)	0,015
nein	77 (62,6)	25 (86,2)	
Pleurametastasen			
ja	8 (6,5)	0 (0,0)	0,158
nein	115 (93,5)	29 (100,0)	
Andere Metastasen			
ja	37 (30,1)	7 (24,1)	0,526
nein	86 (69,9)	22 (75,9)	
Symptome			
ja	43 (35,0)	8 (27,6)	0,449
nein	80 (65,0)	21 (72,4)	
Nephrektomie			
ja	102 (82,9)	25 (86,2)	0,668
nein	21 (17,1)	4 (13,8)	
LAE			
ja	57 (46,7)	13 (44,8)	0,854
nein	65 (53,3)	16 (55,2)	
Adrenalektomie			
ja	29 (23,8)	5 (17,2)	0,449
nein	5 (17,2)	24 (82,8)	
Metastasektomie			
ja	39 (33,1)	8 (33,3)	0,979
nein	79 (66,9)	16 (66,7)	
Cyberknife			
ja	28 (23,7)	3 (12,5)	0,225
nein	90 (76,3)	21 (87,5)	
Bestrahlung			
ja	42 (35,3)	4 (16,7)	0,075
nein	77 (64,7)	20 (83,3)	

Tabelle 44: Charakteristika der Patienten mit und ohne Systemtherapie (Fortsetzung); LK: Lymphknoten-Metastasen; LAE: Lymphadenektomie

Autoren	Patienten [n]	Unabhängige Prognosefaktoren
Negrier et al. 2002 [59] „French Model“	782	Entzündungszeichen Zeit von ED bis Metastasierung Neutrophile Lebermetastasen Knochenmetastasen ECOG PS Metastasenanzahl AP Hb
Motzer et al. 2002 [20] „MSKCC Model“	463	KPS LDH Hb Korrigiertes Serum-Ca Zeit von ED bis Therapiebeginn
Choueiri et al. 2007 [6] „CCF Model“	120	Zeit von ED bis Therapiebeginn Korrigiertes Serum-Ca ECOG PS Thrombozyten Neutrophile
Heng et al. 2009 [21] „IMDC Model“	645	KPS Hb Korrigiertes Serum-Ca Zeit von ED bis Therapiebeginn Neutrophile Thrombozyten
Manola et al. 2011 [57] „IKCWG Model“	3748	Therapie PS Metastasenanzahl Zeit von ED bis Therapiebeginn Hb Leukozyten LDH AP Serum-Ca

Tabelle 45: Literaturvergleich: Unabhängige Prognosefaktoren bei metastasierten NZK; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; CCF: Cleveland Clinic Foundation; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IKCWG: International Kidney Cancer Working Group; ED: Erstdiagnose; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; AP: Alkalische Phosphatase; Hb: Hämoglobin; KPS: Karnofsky Performance Status; LDH: Laktatdehydrogenase; Ca: Calcium; PS: Performance Status

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pathohistologische Klassifikation der NZK	9
Tabelle 2: Stadieneinteilung der UICC der Nierenzellkarzinome	10
Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Nierenzellkarzinome	11
Tabelle 4: MSKCC- und IMDC-Kriterien für Risikogruppeneinteilung	16
Tabelle 5: Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der MSKCC- und IMDC-Kriterien.....	16
Tabelle 6: Empfehlungen zur Systemtherapie bei fortgeschrittenen NZK.....	24
Tabelle 7: Bestes Therapieansprechen des Primärtumors bei Patienten ohne Nephrektomie	35
Tabelle 8: Bestes Therapieansprechen des Primärtumors bei Patienten mit verzögerter Nephrektomie.....	36
Tabelle 9: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	37
Tabelle 10: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung).....	38
Tabelle 11: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung).....	39
Tabelle 12: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung).....	40
Tabelle 13: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung).....	41
Tabelle 14: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung).....	42
Tabelle 15: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (Fortsetzung).....	43
Tabelle 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften.....	46
Tabelle 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumoreigenschaften	49
Tabelle 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Metastasen.....	52
Tabelle 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Metastasen (Fortsetzung)	53
Tabelle 20: Überleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Nephrektomie	55
Tabelle 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Lymphadenektomie und Adrenalektomie	57
Tabelle 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Metastasektomie	59
Tabelle 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Systemtherapie	62
Tabelle 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Cyberknife und Bestrahlung	64
Tabelle 25: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften.....	66

Tabelle 26: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumoreigenschaften	69
Tabelle 27: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Metastasen	71
Tabelle 28: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Metastasen (Fortsetzung)	72
Tabelle 29: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Nephrektomie	73
Tabelle 30: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Lymphadenektomie und Adrenalektomie	74
Tabelle 31: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Metastasektomie	75
Tabelle 32: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Systemtherapie	76
Tabelle 33: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie durch Cyberknife und Bestrahlung	77
Tabelle 34: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das Gesamtüberleben	78
Tabelle 35: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das progressionsfreie Überleben	79
Tabelle 36: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephrektomie	120
Tabelle 37: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephrektomie (Fortsetzung)	121
Tabelle 38: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephrektomie (Fortsetzung)	122
Tabelle 39: Charakteristika der Patienten mit und ohne Metastasektomie	123
Tabelle 40: Charakteristika der Patienten mit und ohne Metastasektomie (Fortsetzung)	124
Tabelle 41: Charakteristika der Patienten mit und ohne Metastasektomie (Fortsetzung)	125
Tabelle 42: Charakteristika der Patienten mit und ohne Systemtherapie (Systemtherapie)	126
Tabelle 43: Charakteristika der Patienten mit und ohne Systemtherapie (Fortsetzung)	127
Tabelle 44: Charakteristika der Patienten mit und ohne Systemtherapie (Fortsetzung)	128

Tabelle 45: Literaturvergleich: Unabhängige Prognosefaktoren bei metastasierten NZK	129
--	-----

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Nephrektomie.....	56
Abbildung 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der primären und verzögerten Nephrektomie	56
Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der operativen Therapie durch Metastasektomie	60
Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasektomie	60
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Systemtherapie- Substanzklasse	63
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Systemtherapie-Substanz.....	63

6.4 Abkürzungsverzeichnis

BHD	Birt-Hogg-Dubé-Syndrom
CCF	Cleveland Clinic Foundation
CK	Cyberknife
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
CSS	Cancer Specific Survival (Tumorspezifisches Überleben)
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HIF	Hypoxie Induzierter Faktor
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IKCWG	International Kidney Cancer Working Group
IL	Interleukin
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KG	Körpergewicht
KPS	Karnofsky Performance Status
LK	Lymphknoten
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
mTOR-I	mTOR-Inhibitor
Mx	Metastasektomie
NED	No Evidence of Disease (Kein Erkrankungsnachweis)
MR	Mixed Response
Nx	Nephrektomie
NZK	Nierenzellkarzinom
ORR	Overall Response Rate (Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Progressive Erkrankung)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Remission (Partielle Remission)
PS	Performance Status

RF	Risikofaktoren
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinasen
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results Program
SSIGN	Stage Size Grade Necrosis Score
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UISS	University of California Los Angeles Integrated Staging System Score
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHL	Von-Hippel-Lindau

7. Literaturverzeichnis

1. Zantl N, S.M., Maurer T, Haseke N, Liedl B, Hofer C, Hoffmann R-T, Weirich G, Zimmermann F, Siebels M, *Das Nierenzellkarzinom*, in *Urogenitale Tumoren*, Z.D. Treiber U, Editor. 2008, Zuckerschwerdt: München.
2. Heidenreich A, D.C., Schenk M, Jakse G, *Nierenzellkarzinom*, in *Uroonkologie*, R. H, Editor. 2014, Springer: Berlin.
3. Gupta, K., et al., *Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review*. Cancer Treat Rev, 2008. **34**(3): p. 193-205.
4. Robert Koch-Institut, G.d.e.K.i.D.e.V., *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 2013: Berlin.
5. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update*. Eur Urol, 2015. **67**(5): p. 913-24.
6. Choueiri, T.K., et al., *Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy*. Cancer, 2007. **110**(3): p. 543-50.
7. Mekhail, T.M., et al., *Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 832-41.
8. Lee-Ying, R., R. Lester, and D. Heng, *Current management and future perspectives of metastatic renal cell carcinoma*. Int J Urol, 2014. **21**(9): p. 847-55.
9. Atzpodien, J., et al., *Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system*. Br J Cancer, 2003. **88**(3): p. 348-53.
10. Lopez-Beltran, A., et al., *2004 WHO classification of the renal tumors of the adults*. Eur Urol, 2006. **49**(5): p. 798-805.
11. Dabestani, S., et al., *Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. e549-61.
12. Golshayan, A.R., et al., *Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy*. J Clin Oncol, 2009. **27**(2): p. 235-41.
13. Wittekind C, M.H.-J., *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 2010, Weinheim.

14. Heng, D.Y., et al., *Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*. Eur Urol, 2014. **66**(4): p. 704-10.
15. G, K., *Genetik der Nierenzelltumoren*. medgen, 2002. **14**(2): p. 156-9.
16. Wysocki, P.J., *mTOR in renal cell cancer: modulator of tumor biology and therapeutic target*. Expert Rev Mol Diagn, 2009. **9**(3): p. 231-41.
17. Vera-Badillo, F.E., et al., *Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis*. Eur Urol, 2015. **67**(4): p. 740-9.
18. Sun, M., et al., *A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2009. **56**(5): p. 775-81.
19. Procopio, G., et al., *Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies*. Br J Cancer, 2012. **107**(8): p. 1227-32.
20. Motzer, R.J., et al., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 289-96.
21. Heng, D.Y., et al., *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(34): p. 5794-9.
22. Heng, D.Y., et al., *External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study*. Lancet Oncol, 2013. **14**(2): p. 141-8.
23. Motzer, R.J., et al., *Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(3): p. 454-63.
24. Li, H., H. Samawi, and D.Y. Heng, *The use of prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma*. Urol Oncol, 2015. **33**(12): p. 509-16.
25. Patard, J.J., et al., *Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3316-22.

26. Karakiewicz, P.I., et al., *A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 287-95.
27. Frank, I., et al., *An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score*. J Urol, 2002. **168**(6): p. 2395-400.
28. Leibovich, B.C., et al., *Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials*. Cancer, 2003. **97**(7): p. 1663-71.
29. R, C., *Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom*. Schweizer Zeitschrift für Onkologie, 2010: p. 19-23.
30. Bekema, H.J., et al., *Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2013. **64**(5): p. 799-810.
31. J, G., *Nierentumoren*, in *Urologie*, H. R, Editor. 2010, Springer: Heidelberg.
32. Flanigan, R.C., et al., *Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis*. J Urol, 2004. **171**(3): p. 1071-6.
33. Mickisch, G.H., et al., *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. Lancet, 2001. **358**(9286): p. 966-70.
34. Flanigan, R.C., et al., *Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer*. N Engl J Med, 2001. **345**(23): p. 1655-9.
35. Choueiri, T.K., et al., *The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy*. J Urol, 2011. **185**(1): p. 60-6.
36. Mathieu, R., et al., *Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favorable MSKCC or ECOG prognostic features*. Urol Oncol, 2015. **33**(8): p. 339 e9-15.
37. Conti, S.L., et al., *Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era*. Int J Cancer, 2014. **134**(9): p. 2245-52.
38. Noe, A., G.D. Stewart, and A. Bex, *The role of cytoreductive surgery in the era of targeted agents*. Curr Opin Urol, 2015. **25**(5): p. 374-80.
39. Bianchi, M., et al., *Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis*. Ann Oncol, 2012. **23**(4): p. 973-80.

40. Sountoulides, P., L. Metaxa, and L. Cindolo, *Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports*. J Med Case Rep, 2011. **5**: p. 429.
41. Cannady, S.B., et al., *Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(1): p. 253-8.
42. Muacevic, A., et al., *Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma*. Minim Invasive Neurosurg, 2004. **47**(4): p. 203-8.
43. Fokas, E., et al., *Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients*. Strahlenther Onkol, 2010. **186**(4): p. 210-7.
44. Alt, A.L., et al., *Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma*. Cancer, 2011. **117**(13): p. 2873-82.
45. Pal, S.K., R.A. Nelson, and N. Vogelzang, *Disease-specific survival in de novo metastatic renal cell carcinoma in the cytokine and targeted therapy era*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63341.
46. Macleod, L.C., et al., *Trends in Metastatic Kidney Cancer Survival From the Cytokine to the Targeted Therapy Era*. Urology, 2015. **86**(2): p. 262-8.
47. Albiges, L., et al., *A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer*. Eur Urol, 2015. **67**(1): p. 100-10.
48. Sonpavde, G., et al., *Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy?* Eur Urol, 2012. **61**(2): p. 307-16.
49. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2015. **373**(19): p. 1803-13.
50. Choueiri, T.K., et al., *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2015. **373**(19): p. 1814-23.
51. Powles, T., et al., *Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy*. Eur Urol, 2015.
52. Rini, B.I., et al., *Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial*. Lancet, 2011. **378**(9807): p. 1931-9.

53. *First Line Pazopanib in Poor Risk Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (FLIPPER)*. 2011 November 11, 2015; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01521715>.
54. Elson, P.J., R.S. Witte, and D.L. Trump, *Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma*. Cancer Res, 1988. **48**(24 Pt 1): p. 7310-3.
55. Ko, J.J., et al., *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study*. Lancet Oncol, 2015. **16**(3): p. 293-300.
56. Leibovich, B.C., et al., *Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials*. Cancer, 2003. **98**(12): p. 2566-75.
57. Manola, J., et al., *Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(16): p. 5443-50.
58. Motzer, R.J., et al., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2530-40.
59. Negrier, S., et al., *Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie*. Ann Oncol, 2002. **13**(9): p. 1460-8.
60. Patil, S., et al., *Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Ann Oncol, 2011. **22**(2): p. 295-300.
61. de Forges, A., et al., *Prognostic factors of adult metastatic renal carcinoma: a multivariate analysis*. Semin Surg Oncol, 1988. **4**(3): p. 149-54.
62. Palmer, P.A., et al., *Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2*. Ann Oncol, 1992. **3**(6): p. 475-80.
63. Fossa, S.D., A. Kramar, and J.P. Droz, *Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha*. Eur J Cancer, 1994. **30A**(9): p. 1310-4.

64. Lopez Hanninen, E., H. Kirchner, and J. Atzpodien, *Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients*. J Urol, 1996. **155**(1): p. 19-25.
65. Yuasa, T., et al., *Clinical efficacy and prognostic factors for overall survival in Japanese patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib*. BJU Int, 2012. **109**(9): p. 1349-54.
66. Heng, D.Y., et al., *Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials*. Ann Oncol, 2014. **25**(1): p. 149-54.
67. Kroeger, N., et al., *Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria*. Cancer, 2013. **119**(16): p. 2999-3006.
68. Kassouf, W., et al., *Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with nonclear cell histology*. J Urol, 2007. **178**(5): p. 1896-900.
69. Culp, S.H., J.A. Karam, and C.G. Wood, *Population-based analysis of factors associated with survival in patients undergoing cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era*. Urol Oncol, 2014. **32**(5): p. 561-8.
70. Yu, X., et al., *The Significance of Metastasectomy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Targeted Therapy*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 176373.
71. McKay, R.R., et al., *Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy*. Eur Urol, 2014. **65**(3): p. 577-84.
72. Polcari, A.J., et al., *The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy*. Int J Urol, 2009. **16**(3): p. 227-33.
73. Pantuck, A.J., A.S. Belldegrun, and R.A. Figlin, *Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: is it still imperative in the era of targeted therapy?* Clin Cancer Res, 2007. **13**(2 Pt 2): p. 693s-696s.
74. Bamias, A., et al., *Prognostic significance of cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a European multiinstitutional study*. Clin Genitourin Cancer, 2014. **12**(5): p. 373-83.

75. Abern, M.R., et al., *Survival of patients undergoing cytoreductive surgery for metastatic renal cell carcinoma in the targeted-therapy era*. *Anticancer Res*, 2014. **34**(5): p. 2405-11.
76. Aizer, A.A., et al., *Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC)*. *BJU Int*, 2014. **113**(5b): p. E67-74.
77. Shuch, B., et al., *Cytoreductive nephrectomy for kidney cancer with sarcomatoid histology--is up-front resection indicated and, if not, is it avoidable?* *J Urol*, 2009. **182**(5): p. 2164-71.
78. You, D., et al., *Analysis of pre-operative variables for identifying patients who might benefit from upfront cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era*. *Jpn J Clin Oncol*, 2015. **45**(1): p. 96-102.
79. Culp, S.H., et al., *Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy?* *Cancer*, 2010. **116**(14): p. 3378-88.
80. Bex, A., T. Powles, and J.A. Karam, *Role of targeted therapy in combination with surgery in renal cell carcinoma*. *Int J Urol*, 2016. **23**(1): p. 5-12.
81. Jonasch, E., et al., *Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(25): p. 4076-81.
82. Bex, A., et al., *A phase II study of presurgical sunitinib in patients with metastatic clear-cell renal carcinoma and the primary tumor in situ*. *Urology*, 2011. **78**(4): p. 832-7.
83. Powles, T., et al., *The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer*. *Eur Urol*, 2011. **60**(3): p. 448-54.
84. *Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA)*. 2014 November 11, 2015; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033?term=CARMENA&rank=1>.
85. *Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer (SURTIME)*. 2014 February 18, 2015; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099423?term=SURTIME&rank=1>.
86. Blom, J.H., et al., *Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment*

- of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol, 2009. 55(1): p. 28-34.*
87. Barrisford, G.W., B. Gershman, and M.L. Blute, Sr., *The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. World J Urol, 2014. 32(3): p. 643-9.*
 88. Kuczyk, M., et al., *The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. BJU Int, 2002. 89(6): p. 517-22.*
 89. Kobayashi, T., et al., *Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients. Urology, 2003. 62(1): p. 40-5.*
 90. Lane, B.R., et al., *Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol, 2009. 181(6): p. 2430-6; discussion 2436-7.*
 91. Su, J.R., et al., *Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. Chin Med J (Engl), 2012. 125(21): p. 3885-90.*
 92. Barney, J.D. and E.J. Churchill, *Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung. J Urol, 1939. 42: p. 269-276.*
 93. Russo, P., et al., *Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. ScientificWorldJournal, 2007. 7: p. 768-78.*
 94. Breau, R.H. and M.L. Blute, *Surgery for renal cell carcinoma metastases. Curr Opin Urol, 2010. 20(5): p. 375-81.*
 95. Albiges, L., et al., *Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2012. 30(5): p. 482-7.*
 96. Kwak, C., et al., *Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. Urol Int, 2007. 79(2): p. 145-51.*
 97. Eggener, S.E., et al., *Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. J Urol, 2008. 180(3): p. 873-8; discussion 878.*

98. Vogl, U.M., et al., *Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma: metastasectomy as independent prognostic variable*. Br J Cancer, 2006. **95**(6): p. 691-8.
99. Naito, S., et al., *Prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma with removed metastases: a multicenter study of 556 patients*. Urology, 2013. **82**(4): p. 846-51.
100. Assouad, J., et al., *Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(4): p. 1114-20.
101. Hofmann, H.S., et al., *Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2005. **48**(1): p. 77-81; discussion 81-2.
102. Murthy, S.C., et al., *Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma?* Ann Thorac Surg, 2005. **79**(3): p. 996-1003.
103. Marulli, G., et al., *Long-term results of surgical management of pulmonary metastases from renal cell carcinoma*. Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **54**(8): p. 544-7.
104. Kanzaki, R., et al., *Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **39**(2): p. 167-72.
105. Kawashima, A., et al., *Pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: a single-institution experience*. Int J Clin Oncol, 2011. **16**(6): p. 660-5.
106. Ueno, T., et al., *Pulmonary metastasectomy from renal cell carcinoma including 3 cases with sarcomatoid component*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2016.
107. Boorjian, S.A., et al., *Surgical resection of isolated retroperitoneal lymph node recurrence of renal cell carcinoma following nephrectomy*. J Urol, 2008. **180**(1): p. 99-103; discussion 103.
108. Staehler, M.D., et al., *Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis*. World J Urol, 2010. **28**(4): p. 543-7.
109. Alves, A., et al., *Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile?* Ann Surg Oncol, 2003. **10**(6): p. 705-10.

110. Ruys, A.T., et al., *Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(7): p. 1932-8.
111. Hatzaras, I., et al., *A multi-institution analysis of outcomes of liver-directed surgery for metastatic renal cell cancer*. HPB (Oxford), 2012. **14**(8): p. 532-8.
112. Jung, S.T., et al., *Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma*. Clin Orthop Relat Res, 2003(409): p. 223-31.
113. Lin, P.P., et al., *Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma*. J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(8): p. 1794-801.
114. Kato, S., et al., *Spinal metastasectomy of renal cell carcinoma: A 16-year single center experience with a minimum 3-year follow-up*. J Surg Oncol, 2016.
115. Antonelli, A., et al., *Surgical treatment of atypical metastasis from renal cell carcinoma (RCC)*. BJU Int, 2012. **110**(11 Pt B): p. E559-63.
116. Motzer, R.J., et al., *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. Lancet, 2008. **372**(9637): p. 449-56.
117. Motzer, R.J., et al., *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2013. **369**(8): p. 722-31.
118. Motzer, R.J., et al., *Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3584-90.
119. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. JAMA, 2006. **295**(21): p. 2516-24.
120. Sternberg, C.N., et al., *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(6): p. 1061-8.
121. Motzer, R.J., et al., *Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib*. N Engl J Med, 2014. **370**(18): p. 1769-70.
122. Nieder, C., et al., *Treatment of brain metastases from renal cell cancer*. Urol Oncol, 2011. **29**(4): p. 405-10.
123. Hunter, G.K., et al., *The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma*. Pract Radiat Oncol, 2012. **2**(4): p. e95-e100.

124. Wang, X.S., et al., *Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(4): p. 395-402.
125. Nguyen, Q.N., et al., *Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(4): p. 1185-92.
126. Coppin, C., et al., *Immunotherapy for advanced renal cell cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD001425.
127. Escudier, B., et al., *Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(13): p. 2144-50.
128. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. *Lancet*, 2007. **370**(9605): p. 2103-11.
129. Rini, B., et al., *AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study*. *Cancer*, 2012. **118**(24): p. 6152-61.
130. Rini, B.I., et al., *Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(13): p. 2137-43.
131. Jonasch, E., et al., *Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis*. *Cancer*, 2010. **116**(1): p. 57-65.
132. Escudier, B., et al., *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(2): p. 125-34.
133. Rini, B.I., *Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions*. *Clin Cancer Res*, 2007. **13**(4): p. 1098-106.
134. Rini, B.I., *Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2009. **115**(10 Suppl): p. 2306-12.
135. Hutson, T.E., et al., *Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(3): p. 475-80.

8. Danksagung

Besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Michael Staehler zum einen für die Überlassung des Studienthemas, zum anderen für die kontinuierliche Unterstützung bei inhaltlichen und formalen Fragen während der Entstehung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. med. Alexander Buchner für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der urologischen Klinik und Poliklinik in Großhadern für die Assistenz bei der Vervollständigung der Daten danken.

Außerdem danke ich meinen Eltern für ihre stetige Unterstützung während meines Studiums.

Eidesstattliche Versicherung

Mühlbauer, Julia Karen

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Outcome von Patienten mit primär metastasierten Nierenzellkarzinomen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin